Mario Guerrieri
Monica Ortenzi

I tumori stromali gastrointestinali



UNIVERSITAS
STUDIORUM

La pubblicazione di questo volume
è stata resa possibile grazie al contributo di



www.movigroup.com

via Sottoriva, 9 - 46100 Mantova (MN), Italy
P. IVA 02346110204
tel. 0376 1810639
http://www.universitas-studiorum.it
e-mail: info@universitas-studiorum.it

Progettazione e realizzazione grafica:

http://www.graphiceye.it

Prima edizione 2014
Finito di stampare nel luglio 2014

ISBN 978-88-97683-55-1

Al Dr. Enrico Filipponi
Medico illustrissimo e maestro di vita

Prof. Mario Guerrieri
Ordinario di Chirurgia
Direttore Clinica Chirurgica
Università Politecnica delle Marche
Ancona

Dr.ssa Monica Ortenzi
Medico Chirurgo

PREFAZIONE

Con vero piacere ed orgoglio ho accettato l'invito del Prof. Mario Guerrieri, ordinario di Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche, nella quale ho lavorato per molti anni, a scrivere questa breve prefazione di un libro dedicato ai Tumori Gastrointestinali Stromali (GIST).
L'argomento è sicuramente interessante e in continua evoluzione e presenta un susseguirsi di pubblicazioni scientifiche in letteratura che testimoniano la fervida ricerca in questo campo.
Nel testo vengono riportate le ultime conoscenze sulla biologia molecolare e sull'anatomia patologica di queste neoformazioni con una bibliografia recente ed aggiornata. Anche le metodiche diagnostiche sono rappresentate ed illustrate, con particolare riferimento alle tecniche di imaging ecoendoscopico.
La terapia medica, con l'avvento dei nuovi farmaci, costituisce oggi un punto fondamentale nel trattamento delle forme maligne, pur restando l'intervento chirurgico il "gold standard" per la cura di questi tumori.
In particolare la Chirurgia Mininvasiva ha rivoluzionato l'approccio chirurgico ai GIST, rendendo possibile un'escissione radicale con minimo trauma, minori complicanze, rapido ritorno alle funzioni vitali per il paziente.
Auguro quindi al Prof. Guerrieri ed ai suoi collaboratori di continuare nello studio di questo importante filone di ricerca, al fine di migliorare le conoscenze scientifiche orientate alla cura e al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Prof. Emanuele Lezoche
Direttore II Clinica Chirurgica
Università La Sapienza, Roma

INDICE

1. CENNI STORICI

I tumori gastrointestinali stromali (GIST) sono la neoplasia mesenchimale più comune del tratto gastroenterico [1]. L'identificazione di questi tumori come entità a se stante è relativamente recente. La precedente mancanza di criteri diagnostici rigorosi, a causa delle incomplete conoscenze circa l'origine e il meccanismo patogenetico alla base di queste neoplasie, ha determinato una notevole confusione [1, 2], questo anche a causa la pubblicazione di studi fuorvianti, il più famoso dei quali risale agli anni '40, pubblicato da Golden e Stout [3].
Lo studio in questione identificava tutta una serie di neoplasie come di derivazione dal muscolo liscio in virtù della loro principale componente a cellule fusate etichettandole come "bizarre leiomyoma" [3, 4].
La convinzione che i GIST derivassero dalla muscolatura liscia ha determinato il fatto che venissero variamente classificati come "leiomiomi", "leiomiosarcomi", "leiomioblastomi" [5, 6].
L'avvento della microscopia elettronica tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70 e dell'immunoistochimica all'inizio degli anni '80, evidenziò come in realtà solo poche di queste neoplasie mostrassero caratteristiche ultrastrutturali e immunofenotipiche di differenziazione dal muscolo liscio [7, 8].
Il termine GIST fu usato per la prima volta nel 1983 da Mazur e Clark che identificarono con la denominazione di "tumori stromali" un gruppo eterogeneo di neoplasie mesenchimali gastriche con differenziazione neurogenica o miogenica che mancavano delle caratteristiche immunoistochimiche delle cellule di Schwann, erano infatti negativi per la proteina S100, e non avevano le caratteristiche ultrastrutturali delle cellule del muscolo liscio [9].
Tale termine divenne ampiamente utilizzato anche per indicare neoplasie simili ad insorgenza a livello di tutto il tratto gastrointestinale [10].
Permaneva comunque una considerevole confusione nel tentativo di classificare queste neoplasie a fenotipo altamente variabile e si evidenziò anche come un sottogruppo di queste lesioni mostrassero una differenziazione neuronale autonomica, con espressione di antigeni della cresta neurale come la proteina S-100 e l'enolasi neurone specifica, tanto da portare all'introduzione del termine plessosarcomi e successivamente "tumori gastrointestinale dei nervi autonomici" (GANT) [11, 12, 13].

In altri casi i GIST sembravano mostrare una differenziazione bidirezionale in altri mostravano un fenotipo “null”.
Il tentativo di raggiungere una migliore definizione di queste neoplasie portò alla scoperta che molte erano positive per il CD34, che venne pertanto introdotto come principale marcatore immunoistochimico nella diagnosi di GIST [14].
Ben presto fu comunque evidente come non più del 60-70 % dei GIST fossero CD34 positivi in analogia con altre neoplasie di derivazione dalle cellule di Schwann e in certa misura anche con le neoplasie di derivazione del muscolo liscio [14, 15].
Nei tardi anni ’90 due erano i modi di approcciarsi a questa neoplasia tra loro dicotomici il primo era quello di raggruppare tutti i tumori mesenchimali sotto il generico nome di GIST con il limite di includere sotto tale denominazione anche gli schwannomi e i veri leiomiomi, il secondo, invece, consisteva nel tentativo di identificare un gruppo di tumori che avessero comuni caratteristiche istopatologiche, ma escludendo le neoplasie a sicura derivazione dalle cellule muscolari lisce o dalle cellule di Schwann. Questo secondo approccio era però inficiato dalla scarsa conoscenze e dalla mancanza di specifici marker diagnostici che potessero identificare questi tumori mesenchimali non miogenici e non di derivazione dalle cellule di Schwann [18]. Ci furono anche dei tentativi di classificazione di questi tumori il primo dei quali nel 1996 [16]. I GIST continuarono comunque ad essere scarsamente riconosciuti e anche nella classificazione data da Rosai dei tumori mesenchimali, come di neoplasie a derivazione neurale o dal muscolo liscio, una parte di questi rimaneva non classificata [17].
Questo panorama di incertezza rimase fino ai tardi anni ’90 quando queste neoplasie divennero il fulcro di un’intensa ricerca [18].
La svolta venne nel 1998 quando Hirota *et al.* e Kindblom *et al.* indipendentemente evidenziarono come la caratteristica principale della maggior parte dei GIST fosse la marcata positività per CD117, un anticorpo policlonale che riconosce il recettore tirosin chinasico KIT, codificato dal proto-oncogene *c-kit* [19, 20].
Inoltre Hirota dimostrò come proprio la mutazione costitutiva del recettore KIT potesse essere un possibile meccanismo oncogenetico che spiegava l’origine di queste neoplasie [19].
Nel tratto gastrointestinale normale KIT è espresso esclusivamente dalle cellule interstiziali di Cajal (ICC) [21], cellule specializzate di derivazione neurale e ad attività pacemaker localizzate a formare una rete intorno al plesso mioenterico di Auerbach e tra le fibre della muscolare propria [22].

Le cellule di Cajal, o un loro precursore, vennero pertanto identificate come possibili cellule di origine di queste neoplasie [18, 20].
L'ulteriore approfondimento degli studi genomici ha portato successivamente alla scoperta di altri geni la cui mutazione potesse spiegare l'origine di queste neoplasie. Risale al 2003 la scoperta delle mutazioni di PDGFRA che insieme a KIT può spiegare la patogenesi della maggior parte dei GIST [25, 26].
La migliore comprensione dei meccanismi patogenetici di questa neoplasia ha coinciso con il miglioramento della sua gestione terapeutica, in particolare la scoperta della presenza delle mutazioni dei recettori tirosin chinasici ha fornito un bersaglio per l'introduzione della terapia molecolare [27].
Nel 2002 la FDA ha approvato l'utilizzo di Imatinib mesilato, un inibitore tirosin chinasico, nella gestione della malattia non resecabile e/o metastatica con notevole miglioramento della prognosi di una patologia altrimenti rapidamente fatale [28, 29, 30]. A questo ha fatto seguito l'introduzione in commercio del Sunitinib nel 2006, per la gestione dei pazienti refrattari o intolleranti all'Imatibib [31], e di molti altri farmaci biologici utilizzati nella terapia di seconda e terza linea dei GIST [32, 33, 34], l'ultimo dei quali è il Regorafenib, approvato nel febbraio del 2013 dalla FDA nella terapia di terza linea dei GIST [35, 36, 37]. Nuovi ulteriori farmaci sono comunque attualmente in studio come il Pronatinib, un inibitore multi tirosin chinasico, che in uno studio pre-clinico in vitro ha mostrato la capacità di inibire la crescita di diverse linee cellulari GIST a vario spettro mutazionale [38].

2. EPIDEMIOLOGIA

I GIST sono la neoplasia mesenchimale più frequente in tutto il tratto gastroenterico (85% di tutte le neoplasie mesenchimali) ma costituiscono meno dell'1 % di tutte le neoplasie del tratto gastrointestinale [39, 40, 41].
Sono comunque la più frequente tipologia di sarcoma, rappresentando un quinto di tutti i tumori dei tessuti molli [42, 43]. Le loro vere incidenza e prevalenza sono di difficile definizione alla luce delle iniziali difficoltà classificative e delle scarse conoscenze relative a questa patologia che rendono inattendibili i dati storici almeno fino agli anni '90.
In passato all'incirca il 60% dei GIST sono stati variamente classificati come tumori benigni o tumori di incerto potenziale maligno e pertanto non sono stati riportati nei diversi registri dei tumori nazionali [1].
Specifici codici per i GIST risultano solo nella terza edizione dell'International Classification of Disease in Oncology (ICD-O) pubblicata nel 2000. I diversi studi epidemiologici che si sono succeduti nel tempo mostrano dati del tutto sovrapponibili. In Europa il tasso di incidenza grezzo annuale dei GIST clinicamente evidenti è di circa 10 casi per milione (1,0-1,5 per 100.000), mentre l'incidenza aggiustata per età è di 7 casi per milione. La prevalenza è di circa 130 casi per milione di abitanti [44- 61]. L'incidenza dei GIST è salita da 0,2- 0,6 a più di 1/100,000 negli ultimi anni in coincidenza con il miglioramento delle tecniche diagnostiche nonché con la migliore caratterizzazione della patologia, in particolare dopo l'introduzione nel 2001 dell'anticorpo anti-CD117 per l'indagine immunoistochimica [45, 46, 48, 53].
Per quanto riguarda l'Italia è stato condotto un solo studio nel 2007 che prende in considerazione la popolazione dell'Italia del NORD in cui l'incidenza stimata è di 14,2 casi/milione/anno [49]. Un' incidenza simile è stata osservata negli Stati Uniti in cui, secondo i registri del SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) del National Cancer Institute, vengono diagnosticati annualmente circa 5000 nuovi casi di GIST con un'incidenza di 6,8/milione dal 1992 al 2000 [44, 55]. In Asia l'incidenza riportata da diversi studi è compresa tra 1,6 e 2,2/100.000 in Corea, Hong Kong e Taiwan [58-51], con una proporzione relativamente elevata di E-GIST (10%) [58, 59].
Complessivamente quindi l'incidenza è compresa in un range che va da 6,5 a 14,5 casi/milione/anno e la prevalenza è di circa 130 casi su milione di abitanti [1, 59].

Tuttavia è probabile che la prevalenza sia in realtà sottostimata [45] considerando che molti pazienti convivono con la malattia molti anni prima di sviluppare sintomi o presentano piccoli GIST, i cosiddetti "micro-GIST", di dimensioni comprese tra 1 e 10 mm, del tutto asintomatici che vengono rilevati solo mediante riscontro autoptico o incidentalmente in corso di esami diagnostici effettuati per altri motivi, e che sembrano essere piuttosto comuni nella popolazione generale interessando dal 22,5% al 35% dei soggetti con età superiore ai 50 anni [62, 63, 64, 79].
Dalla letteratura emerge anche come non sia insolito riscontrare la presenza di un GIST asintomatico in caso di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per altre neoplasie maligne con una frequenza che varia dal 4,5% al 35% nelle diverse serie [65-77], cosa che rende i GIST la più comune neoplasia non epiteliale che può concorrere con altri tumori epiteliali [73].
In genere si tratta di neoplasie epiteliali maligne gastroenteriche (47-69%), renali/urologiche (9-12%), ematologiche (7-9,5%), mammarie (7%), cutanee (7,5%) e tiroidee (1,5%) [66, 67, 68] ma è stata riportata la concomitanza anche di atre neoplasie maligne. La conclusione a queste osservazioni è stata che i pazienti con GIST sporadici hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie maligne sincrone/ metacrone, tale associazione non risulta infatti essere casuale, è maggiore negli uomini ed aumenta con l'età [78].
I GIST non mostrano predilezione di sesso, anche se alcuni studi hanno riportato una leggera predominanza del sesso maschile [44, 46, 53, 62, 58, 61], e possono insorgere a tutte le età, ma in più dell'80% dei casi colpiscono individui di età superiore ai 50 anni (età media 63 anni) [44, 80, 81]. Questi tumori sono invece rari sotto i 40 anni [82, 83], con un'incidenza di 0.06 casi/milione/anno nei giovani adulti di età compressa tra i 20 e i 29 anni [44] e solo nello 0,5%-2,7% dei casi colpiscono soggetti di età inferiore ai 21 anni [10, 82, 83].
Una più precoce età alla diagnosi è caratteristica dei GIST familiari la cui causa è da rintracciare nella mutazione germinale del gene KIT [84-90].
In letteratura sono stati riportati rari casi di GIST insorti prima dei 20 anni (0-4%) e spesso si tratta di GIST sindromici. I dati dello UK National Registry rivelano un'incidenza annua di 0.02 per milione di bambini al di sotto dei 14 anni [91].
I GIST pediatrici sono anch'essi delle rare entità che possono essere piuttosto diverse dalla controparte adulta, mostrando una predominanza del sesso femminile, con un'incidenza 2,7 volte più elevata che nei maschi, un istotipo frequentemente epitelioide e una precoce metastatizzazione linfonodale [82, 83, 92, 93].

3. PRESENTAZIONE CLINICA

Il corredo sintomatologico che si accompagna ai GIST è estremamente variegato e aspecifico ed influenzato da molteplici fattori come la sede, le dimensioni e l'estensione della malattia. I GIST possono insorgere in tutto il tratto gastroenterico ma la localizzazione gastrica è la più comune, costituendo lo stomaco la sede del 60-70% di tutti i GIST [10, 40, 94], a questa fanno seguito il piccolo intestino (20%- 30%), il duodeno (5%) e il colon retto (<5%) [10, 40, 81, 95]. Nella letteratura sono state riportate anche altre rare ma possibili localizzazioni sia a carico del tratto gastroenterico, come a livello di appendice ed esofago (<1%) [98, 99], sia extraintestinali, i cosiddetti E-GIST (1,5% di tutti i GIST) [99, 100], che rappresentano spesso la localizzazione metastatica di un GIST primitivo e possono insorgere nel mesentere o nell'omento (80%) [98, 102, 101], ma anche nel retroperitoneo [99], nella colecisti [103] e nel pancreas [104, 105]. Il 70% dei GIST gastrici sono associati a sintomatologia, nel 10-30% dei casi costituiscono un reperto incidentale nel corso di endoscopia, studi di imaging radiologico o interventi chirurgici eseguiti per altri motivi; il 10% di questi tumori viene identificato solo tramite riscontro autoptico [1, 40].
I "micro-GIST" sono tipici dello stomaco, solo raramente si ritrovano in altre sedi intestinali, insorgono comunemente a livello della giunzione gastroesofagea o dello stomaco prossimale, e sono del tutto asintomatici ma, come i tumori di più grandi dimensioni, sono positivi per KIT o PDGFRa [62, 64, 79, 80].
All'aumentare delle dimensioni della neoplasia aumenta anche la frequenza con cui si riscontra sintomatologia [1, 10, 40].
Le più comuni manifestazioni di esordio dei GIST sono dolore addominale, sanguinamento gastrointestinale e massa palpabile [40, 108].
Il sanguinamento, causato dall'erosione della mucosa da parte della neoplasia, può essere di entità variabile, può manifestarsi con la comparsa di ematemesi e melena o essere occulto e venire evidenziato dalla presenza di quadri di anemizzazione cronica o dalla positività del test di ricerca del sangue occulto fecale (SOF) [40, 110]. Raramente questi tumori possono andare incontro a rottura nella cavità addominale e determinare un emoperitoneo, complicanza estremamente rara ma che può sfociare in una condizione di shock ipovolemi-

co [2, 111, 112] o manifestarsi con un quadro di addome acuto in seguito alla perforazione del viscere [114].
Anche la loro sede di insorgenza a livello gastrico ne condiziona la manifestazione clinica. I GIST in sede prossimale possono provocare disfagia, mentre un quadro di ostruzione dell'outlet gastrico può caratterizzare tumori in sede pilorica [40, 113]. In modo simile agli altri sarcomi anche i GIST tendono a non avere un comportamento invasivo ma a dislocare gli organi adiacenti raggiungendo talvolta anche notevoli dimensioni prima di dare segno di sé [10, 110].
Sono stati descritti in letteratura anche casi di GIST a crescita esofitica che si manifestano sintomatologia ostruttiva per compressione estrinseca degli organi adiacenti, ma non è una presentazione comune [113].
Nella maggior parte dei casi i sintomi legati alla presenza di questa neoplasia sono del tutto aspecifici come nausea, astenia, calo ponderale, disconfort addominale, sazietà precoce, vomito, gonfiore e distensione addominale [40, 110].
Sono state descritte anche possibili manifestazioni paraneoplastiche associate a questi tumori che generalmente contraddistinguono gli stadi avanzati della malattia. Nella fattispecie i GIST sono stati associati alla comparsa di ipoglicemia anche severa (fino a 14-30 mg/dl di glucosio), che è stata spiegata con l'eccessiva produzione di Insulin Growth Factor II (IGF II) [116- 122], e ipercalcemia, legata alla produzione di PTHrP (Parathyroid hormone- related Protein), come è dimostrato dagli alti livelli di questa proteina riscontrati nel sangue dei pazienti con questa manifestazione [123- 125]. In genere i GIST gastrici hanno un comportamento meno aggressivo rispetto a quelli che presentano altre localizzazioni, sono maligni nel 20-25% dei casi contro il 40-50% dei GIST del piccolo intestino [40, 125, 126].
Nel 10 al 25% dei pazienti la malattia si presenta come metastatica già all'esordio. La diffusione delle metastasi può avvenire sia per contiguità che per via ematogena e generalmente sono intra addominali [2, 125, 126].
I siti più frequenti di metastasi sono il peritoneo e il fegato *(figura 1).*
I GIST hanno una grande tendenza al "seeding" per cui le lesioni secondarie intraddominali potrebbero essere la conseguenza della diffusione di cellule tumorali all'interno della cavità addominale mentre probabilmente le metastasi epatiche derivano dalla diffusione ematogena [125].
I pazienti possono mostrare localizzazioni secondarie anche a livello della ferita chirurgica e talvolta nel percorso dell'ago utilizzato per la biopsia [2, 127, 128].
Una caratteristica dei GIST è quella di non avere la tendenza a coinvolgere i linfonodi (6%) [40, 129], fatta eccezione per i GIST pediatrici.

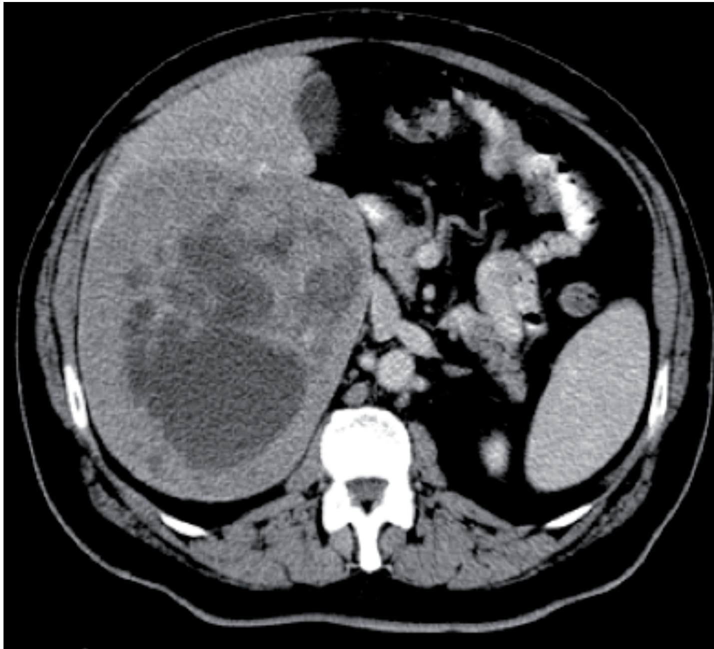


Figura 1. *Voluminosa metastasi epatica con aree a diversa intensità contrastografica*

Le metastasi ad insorgenza extraddominale sono rare (8%), caratteristiche degli stadi avanzati di malattia, e possono coinvolgere osso, polmone, pleura, tessuti molli e sistema nervoso [130, 131, 132].

I GIST tendono invece frequentemente a recidivare dopo l'intervento chirurgico. Le recidive di malattia, sia locali (25%) che a distanza (10%), si manifestano molto tempo dopo, in genere a 10-15 anni di distanza, cosa che impone l'esecuzione di follow up a lungo termine [10, 110].

4. ANATOMIA PATOLOGICA

CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

Macroscopicamente la maggior parte dei GIST gastrici si presenta come una massa ben circoscritta, non capsulata, o dotata talvolta di una pseudo capsula, a partenza dal quarto strato della parete intestinale [94, 126].
Le dimensioni possono essere estremamente variabili da pochi millimetri fino a 35 cm e soprattutto i GIST ad insorgenza nello stomaco, più che in altre sedi, hanno la tendenza a diventare particolarmente voluminosi [110, 133, 134].
I piccoli GIST di solito si presentano come noduli intramurali sferici o ovoidali, ma possono anche formare masse solide sottosierose o, meno comunemente, masse polipoidi intra luminali a larga base di impianto [133]. L'ulcerazione dello strato mucoso è frequente ed è spesso associata a sanguinamento gastrointestinale [94]. I GIST di grandi dimensioni tendono invece ad avere una crescita prevalentemente esofitica, formando masse esterne peduncolate attaccate alla parete intestinale con un piccolo peduncolo [133]. La consistenza è variabile da dura, tipica delle piccole masse a comportamento benigno, a friabile o gelatinosa nelle neoplasie maligne [40, 110]. Al taglio la superficie si presenta d'aspetto carnoso, di colore rosa o giallo ocra, con possibili foci di necrosi, emorragia o degenerazione cistica, soprattutto nei GIST di maggiori dimensioni.
Occasionalmente si repertano noduli satelliti nell'ambito della superficie peritoneale adiacente [40]. Raro è il riscontro di due GIST contemporanei e in siti diversi del tratto gastrointestinale. In questo caso è da prendere in considerazione la possibilità che si tratti di GIST sindromici o familiari, questi ultimi tipicamente associati a iperplasia delle cellule di Cajal [79].

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

I GIST sono contraddistinti da un ampio spettro morfologico che va da tumori con scarsa cellularità a masse altamente cellulari con alto tasso di divisione mitotica. Sulla base dell'aspetto cellulare prevalente queste neoplasie possono essere suddivise in tre categorie [94]. La maggior parte dei GIST sono costituiti da una popolazione pressoché uniforme di cellule fusate (70%), in alcuni casi presentano una predominante componente epitelioide (20%), la restante parte (10%) consiste invece in tumori che presentano un fenotipo misto tra le due morfologie [40].

Nei GIST a *cellule fusate* queste sono di solito organizzate in corti fascicoli o in spirali, hanno un citoplasma eosinofilo più chiaro rispetto alle neoplasie del muscolo liscio e spesso mostrano un aspetto fibrillare sinciziale, ma possono essere anche allineate in una conformazione che ricorda le cellule di Schwann, con prevalente presenza di nuclei a palizzata. In analogia con gli schwannomi si può rilevare la presenza di degenerazione stromale microcistica.
I nuclei delle cellule tumorali tendono ad essere uniformi e più ovoidali rispetto alle cellule di muscolo liscio, spesso con cromatina vescicolare e nel 5% dei casi si riscontrano vacuoli citoplasmatici iuxtanucleari, caratteristici dei GIST ad insorgenza gastrica. Sia i GIST a cellule fusate che epitelioidi possono mostrare una minima componente extracellulare costituita da fibre collagene o schenoidee mentre, in un 5% dei casi, hanno una stroma prominentemente mixoide. I GIST di tipo *epitelioide* sono costituiti di cellule rotonde con citoplasma variabile eosinofilo o chiaro. Nelle cellule a citoplasma chiaro si possono identificare retrazioni citoplasmatiche (che simulano inclusioni) intorno o vicino al nucleo. Le lesioni epitelioidi, come quelle a cellule fusate, tendono ad avere nuclei uniformi rotondi o ovoidali con cromatina vescicolare. Nei GIST appartenenti a questo istotipo spesso le cellule tumorali mostrano un'architettura a nidi, caratteristica questa che ne impone spesso la diagnosi differenziale con neoplasie epiteliali o melanocitiche [94].
Le lesioni ad *istotipo misto* possono presentare brusche transizioni tra le aree a cellule fusate e quelle a cellule epitelioidi oppure una complessa commistione tra i due tipi di cellule che ne determina un aspetto intermedio ovoidale [93].
Per i GIST gastrici è stata proposta una classificazione più dettagliata che vede queste neoplasie suddivise in 8 diversi sottotipi, 4 a cellule fusate e 4 a cellule epitelioidi *(figura 2)* [110, 133].
Il sottotipo *sclerosante* a cellule fusate è la morfologia tipica dei piccoli GIST gastrici scoperti incidentalmente. Questi tumori hanno una bassa cellularità, basso indice mitotico e un alto contenuto di matrice collagene e talvolta presentano calcificazioni.
La morfologia *palizzata-vacuolata* è la più comune nei GIST gastrici. In questo caso le cellule tumorali presentano una variabile vacuolizzazione principalmente perinucleare e nuclei a palizzata, atipia limitata. Il numero di mitosi raramente è >10/ 50 campi ad alto ingrandimento.
I GIST di tipo *ipercellulare* mostrano una distesa di cellule fusate densamente impacchettate, limitata atipia cellulare, nuclei a palizzata e vacuolizzazioni perinucleari. Le mitosi sono raramente superiori a 15/50 HPF.

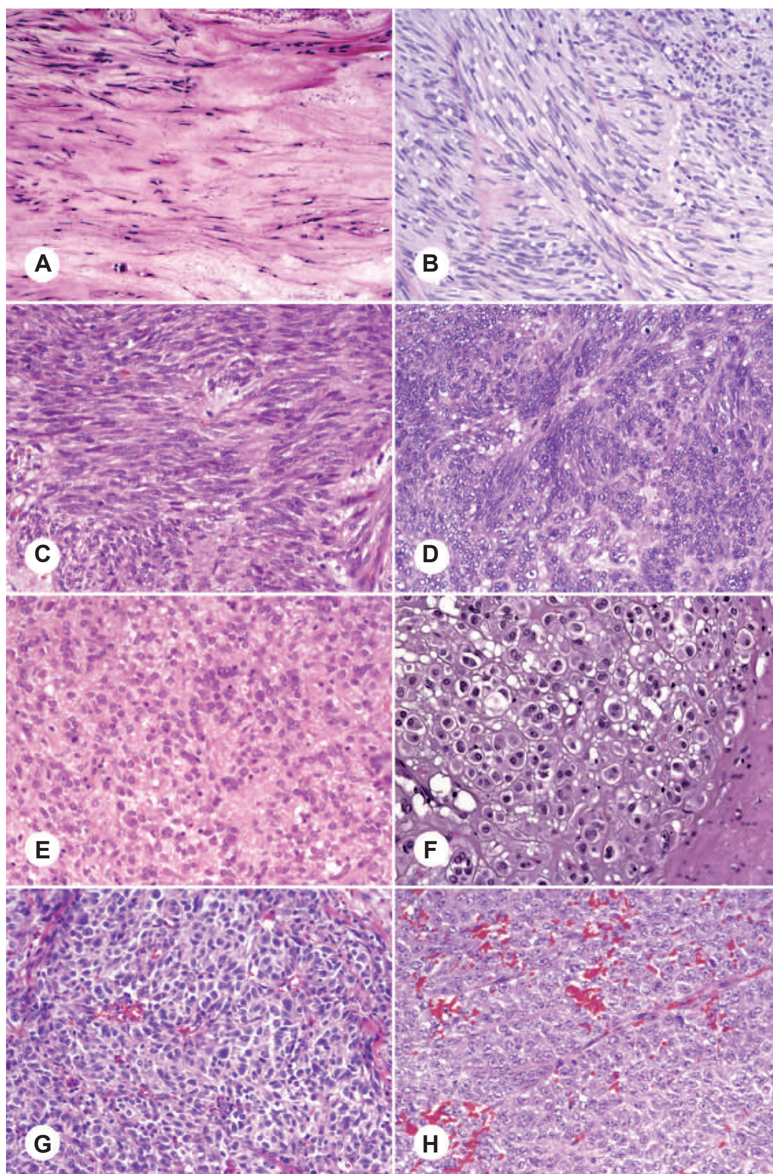


Figura 2. *Sottotipi istologici dei GIST gastrici: A= GIST sclerosante a cellule fusate, B= GIST a morfologia "palizzata- vacuolata, C= GIST ipercellulare a cellule fusate, D= GIST sarcomatoso a cellule fusate, E= GIST epitelioide sclerosante a pattern sinciziale, F= GIST epitelioide a pattern non coesivo, G= GIST epitelioide ipercellulare, H= GIST epitelioide sarcomatoso (Miettinen et al. [78])*

Infine il sottotipo *sarcomatoso* è caratterizzato da cellule fusate od ovali con atipia diffusa. Le cellule spesso sono separate da abbondante stroma mixoide e il numero di mitosi è >20/50 HPF.
Anche i GIST di tipo epitelioide hanno una morfologia variabile da sclerosante e paucicellulare, a sarcomatoso e mitoticamente attivo. Il sottotipo *sclerosante a pattern sinciziale* è costituito da cellule poligonali, uniformi, multinucleate e a bordi indistinti, immerse in una matrice abbondante di tessuto collagene.
I GIST epitelioidi a pattern *non coesivo* sono caratterizzati da scarsa matrice interstiziale e grandi cellule poligonali multinucleate, a bordi distinti e focale di atipia cellulare. L'indice mitotico è basso.
Nel sottotipo *ipercellulare* le cellule, stipate "back-to-back", hanno contorni ben definiti, presentano atipia nucleare, con alto rapporto nucleocitoplasmatico. Le mitosi sono raramente >10/50 HPF.
I GIST epitelioidi di tipo *sarcomatoso* infine presentano cellule rotonde a contorni ben definiti, alto rapporto nucleocitoplasmatico, nuclei uniformi con nucleoli prominenti e alta attività mitotica (>20/50 HPF).
I diversi sottotipi istologici sono correlati a una diversa prognosi. L'outcome dei GIST di tipo sarcomatoso è significativamente peggiore degli alti sottotipi, e quelli a cellule fusate hanno una prognosi peggiore di quelli epitelioidi. Sia nei tumori a cellule fusate che in quelli a cellule epitelioidi il tipo ipercellulare ha prognosi peggiore di quello sclerosante e a palizzata [133]

BIOLOGIA MOLECOLARE

L'identificazione del meccanismo patogenetico alla base dell'insorgenza di queste neoplasie ha costituito una svolta nella diagnosi e nella gestione terapeutica dei GIST. I GIST sono tumori caratterizzati nel 95% dei casi dalla mutazione del gene *c-kit* che risulta nell'attivazione costitutiva del recettore KIT con vantaggio proliferativo delle cellule mutate [19]. Il 5% dei GIST tuttavia, i cosiddetti "KIT negative GIST", non hanno mutazioni a carico del gene *c-kit*. Di questi tumori circa l'80% presenta mutazioni del gene PDGFRA un protooncogene omologo di KIT (7%-8% di tutti i GIST) [25, 26].
Una percentuale <1% dei GIST non mostra mutazioni né di KIT né di PDFRA e viene definita Wild-Type. La scoperta dei GIST Wild-Type ha indirizzato verso la ricerca di altri geni che potessero svolgere un ruolo nell'oncogenesi di questi tumori. In questa categoria sono annoverati anche i GIST che insorgono nel contesto di rare sindromi come la Neurofibromatosi di tipo 1, la triade di Carney o la Sindrome di Carney-Stratakis [135-138].

KIT

C-kit è un gene localizzato nella regione pericentromerica del braccio lungo del cromosoma 4 (4q12). Il gene è composto da circa 89 kb e 21 esoni che codificano per il recettore KIT, il cui ligando è lo Stem Cell Factor (SCF o kit ligand) [139].

KIT è una glicoproteina transmembrana facente parte dei recettori tirosin chinasici di classe III, costituita da 976 amminoacidi e del peso molecolare di 145 kD [140, 141].

Da un punto di vista strutturale tale recettore presenta un dominio extracellulare, costituito da 5 motivi simil-globulinici codificati dagli esoni 1-9, che ospita il sito di legame dello SCF, un dominio trans-membrana codificato dall'esone 10, con funzioni di ancoraggio, e una regione intracellulare, che contiene un dominio iuxta-membrana, codificato dall'esone 11, e un dominio citoplasmatico, codificato dagli esoni 13-21 [141].

Le prime tre anse del dominio extracellulare costituiscono il sito di legame dello SCF, mentre la quarta e la quinta sembrano avere la funzione di stabilizzare la dimerizzazione di KIT indotta dal ligando. Il dominio iuxta-membrana contiene elementi ad alfa- elica e svolge funzioni di regolazione, con inibizione dell'attività tirosin chinasica in assenza di SCF. La regione citoplasmatica contiene due domini separati da un inserto interchinasico: il dominio TK1, all'estremità N-terminale, che contiene il sito di legame dell'ATP e il dominio TK2, all'estremità C-terminale, con funzione attivante fosfotransferasica [141].

Il recettore è espresso normalmente oltre che nelle cellule di Cajal, nei progenitori ematopoietici, nei mastociti, nei melanociti, nelle cellule germinali, cosa che suggerisce il suo ruolo fondamentale nello sviluppo di queste linee cellulari.

La sua espressione è stata anche riportata nelle cellule neoplastiche di polmone, colon, mammella, seminomi, neuroblastomi, leucemia mieloide acuta, leucemia linfoblastica acuta a cellule T, sindromi mielodisplastiche, disordini mieloproliferativi e linfomi non Hodgkin [142- 145].

Il legame dello Stem Cell factor (SCF) determina l'omodimerizzazione del recettore, con autofosforilazione di specifici residui di tirosina e attivazione del pathway di trasduzione del segnale che media gli effetti biologici di KIT e che coinvolge principalmente le due vie di segnalazione RAS-RAF-MAPK e P13K-AKT-mTOR, determinando la modifica di diverse funzioni cellulari come adesione, migrazione, differenziazione e proliferazione cellulare con riduzione dell'apoptosi [146].

Nei GIST tale recettore risulta costitutivamente attivo [19, 147, 148, 149].
Le mutazioni del gene *c-kit* tendono ad interessare quattro esoni: l'esone 9, l'esone 11, l'esone 13 e l'esone 17 [150, 151].
Per la prima volta nel 1998 venne descritta la presenza di mutazioni a livello dell'esone 11 che codifica per il dominio intracellulare iuxtamembrana del recettore che svolge funzioni di regolazione. Questa mutazione determina la fosforilazione costitutiva del dominio tirosin chinasico.
Le mutazioni dell'esone 11 sono le più comuni, interessano il 70% di tutti i GIST e non sembrano mostrare una correlazione con localizzazione o dimensioni della neoplasia [150]. La tipologia di mutazione più frequente è la delezione in-frame di uno o più codoni dell'esone 11 (60-70%) [150-152], e la maggior parte di queste mutazioni interessa la parte prossimale dell'esone tra il codone Gln550 e Glu561. La delezione di Trp557 (W557) e Lys558 (K558), la più comune delezione nei GIST, è associata con un comportamento più aggressivo della neoplasia [153-158].
Nel 20-30% dei casi si hanno invece mutazioni missenso puntiformi che coinvolgono quasi esclusivamente tre codoni, Trp557, Val559, e Val560, nella parte prossimale, e Leu576 nella parte distale dell'esone 11 [150].
In questo caso tali mutazioni sembrano essere associate ad una migliore prognosi nei GIST gastrici ma non in quelli localizzati nel piccolo intestino.
L'esone 9, che codifica per il dominio extracellulare, è il secondo sito di mutazione più frequente (7-10%). Si pensa che queste mutazioni siano tali da mimare le modificazioni conformazionali a cui va incontro il recettore in seguito al legame con SCF e spesso si riscontrano in GIST con insorgenza nel piccolo intestino o nel colon e con un comportamento più aggressivo [150, 160].
All'incirca tutte le mutazioni dell'esone 9 consistono nella duplicazione del nucleotide 6, che codifica per Ala502-Tyr503.
Mutazioni a carico dell'esone 13, o dell'esone 17 sono rare (<1%) [161]. Le mutazioni dell'esone 13 includono mutazioni missenso, come la mutazione K642E, nella regione di legame dell'ATP, che risulta nella sostituzione di Glu642 con Lys e conferisce alla neoplasia un maggiore potenziale di malignità [150].
Per quanto riguarda l'esone 17 la mutazione più frequente è la sostituzione N822K che non sembra però correlare con un comportamento più aggressivo dei tumori che la manifestano [150].
Di solito i GIST sono eterozigoti per quanto riguarda le mutazioni, comunque, in circa il 15% dei casi l'allele wild-type è perso, e anche questa perdita dell'eterozigosi è associata ad un comportamento maligno [162-164].

PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR ALPHA (PDGFRA)

La proteina trans-membrana PDGFRA è un recettore omologo a KIT, anch'esso facente parte della classe III dei recettori tirosin chinasici codificato dal gene *pdgfra*, composto di 63 kb e 23 esoni, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 4 in tandem con il gene *c-kit* nel segmento cromosomico 4q11-13 [165, 166].

La mutazione di PDGFRA interessa il 5-7% di tutti i GIST e circa l'80% dei GIST KIT-negativi [150]. La sua struttura è del tutto sovrapponibile a quella di KIT con una porzione extracellulare, avente funzioni di legame, costituita da cinque motivi simil- globulinici codificati dagli esoni 3-10, un dominio transmembrana codificato dall'esone 10, e una regione intracellulare con un dominio iuxtamembrana codificato dall'esone 12, e due domini tirosin chinasici TK1 codificato dagli esoni 13-15 e TK2 codificato dagli esoni 17-21, separati da un inserto interchinasico codificato dall'esone 16. PDGFRA è ampiamente espresso nei tessuti umani e media la proliferazione e differenziazione di cellule mesenchimali e gliali. Anche in questo caso la mutazione determina un alto livello di fosforilazione del recettore e la sua attivazione costitutiva, in assenza del ligando PDGF-AA [25, 26].

Più di un terzo dei GIST con mutazioni a carico del PDGFRA mostra risposta alla terapia con Imatinib e l'analisi mutazionale può essere utile nella gestione di questi tumori. I GIST con mutazioni di PDGFRA esprimono poco o non esprimono KIT, cosa che si riflette sulle caratteristiche immunoistochimiche della neoplasia stessa che risulta negativa o solo debolmente positiva per CD117 [25, 26].

Da queste osservazioni si può concludere come le mutazioni di KIT e PDGFRA rappresentino due meccanismi patogenetici diversi e mutualmente esclusivi che portano però allo stesso risultato [25, 26, 167, 168].

Sono stati proposti due modalità che possono spiegare il ruolo di PDGFRA nell'oncogenesi dei GIST e la sua interazione con KIT. La prima prevede che la trasformazione neoplastica delle cellule di Cajal sia indotta dalla sola mutazione di PDGFRA che determina la down regulation di KIT, considerando che i due recettori condividono le stesse vie di trasduzione del segnale. In alternativa il recettore PDGFRA mutato potrebbe legarsi al coespresso KIT wild-type KIT provocandone l'attivazione.

I GIST che presentano mutazioni di PDGFRA mostrano anche precise caratteristiche clinicopatologiche.

La maggior parte di queste neoplasie si localizza nello stomaco, ha un fenotipo

di tipo epiteliode e un decorso clinico indolente [25, 26, 167, 171, 172, 173]. In più dell'80% dei casi le mutazioni si localizzano a nell'esone 18 e sono nella maggior parte dei casi mutazioni missenso che portano alla sostituzione di Asp con Val (N659K) [150]. Questi tumori di solito sono resistenti a trattamento con Imatinib. Sono state riportate anche mutazioni missenso che interessano l'esone 14, con sostituzione di Asp con Lys o Tyr, che sono associate ad una prognosi migliore e, sono rare ma possibili, anche delezioni in-frame o inserzioni a carico di questo esone. Le mutazioni all'esone 12 sono estremamente rare [150]. Lo stato mutazionale può essere determinato solo attraverso l'analisi molecolare. L'analisi mutazionale dei geni KIT e PDGFRA è usata in maniera crescente per stabilire la diagnosi dei GIST KIT-negativi.

ANOCTAMINA 1 O DISCOVERED ON GIST 1 (DOG1)

La proteina Anoctamina 1, anche nota come DOG 1, è una proteina transmembrana di 960 amminoacidi codificata dal gene TMEM16, composto da 124 kb e 26 esoni e localizzato nel braccio lungo del cromosoma 11 nel locus CCND1-EMS1 (11q13) [173-178]. La proteina è costituita da 8 segmenti transmembrana con entrambe le estremità (N e C terminale) intra citoplasmatiche e funge da canale calcio-dipendente che regola il trasporto del cloro [178].

Normalmente DOG 1 ha una distribuzione limitata nei tessuti normali. Nel tratto gastrointestinale dell'adulto la positività per DOG 1 è stata rilevata nelle cellule di Cajal di esofago, stomaco, piccolo intestino e colon, spesso concentrata intorno al plesso mioenterico [175, 177].

DOG 1 è espresso anche a livello della superficie luminale di corpo gastrico e della mucosa antrale, nelle ghiandole salivari, acini pancreatici e dotti biliari intraepatici [175, 177, 181].

La sua espressione è amplificata in diverse neoplasie maligne della testa e del collo, della vescica e della mammella. Una grande quantità di neoplasie mesenchimali sono negative per DOG1, compresi tumori che tipicamente mostrano una positività variabile per KIT come mastocitoma, tumore mieloide blastico extramidollare, melanoma metastatico al tratto gastrointestinale, seminoma, e numerose altre neoplasie KIT negative che vanno comunemente in diagnosi differenziale con i GIST come leiomiosarcoma, schwannoma, liposarcoma indifferenziato e tumore glomico [178, 179, 180].

Sembrerebbe che l'attività oncogenetica di DOG 1 nei GIST si esplichi attraverso la modulazione del microambiente tumorale che vede coinvolto il

fattore antiangiogenetico IGFBP5 con attivazione del segnale di trasduzione del recettore IGF/IGF [176].
Uno studio condotto nel 2004 ha dimostrato come alla stregua di KIT anche DOG 1 sia espresso nelle cellule di Cajal e nella grande maggioranza dei GIST, inclusi molti GIST Wild-Type [175].
L'espressione di DOG 1 non è diversa tra i GIST KIT/PDGFRA mutanti o Wild-Type, mentre è stata evidenziata una chiara differenza nell'espressione di tale proteina tra i GIST KIT e PDGFRA mutati [173].
Le neoplasie con mutazioni a carico di PDGFRA hanno una bassa espressione di KIT ma alta espressione di DOG1, cosa che consente di usare DOG 1 nella diagnosi differenziale dei tumori KIT-negativi.
All'incirca nel 30% di GIST KIT- negativi la diagnosi definitiva viene raggiunta con la ricerca immunoistochimica di DOG 1 [173, 179].
Comunque sebbene tale proteina sia piuttosto specifica per i GIST è espressa anche in alcuni leiomiomi e in molti carcinomi del tratto gastroenterico, soprattutto in quelli a cellule squamose. Altri tumori invece come il melanoma, il sarcoma di Ewing e i tumori mieloidi extramidollari sono negativi per DOG1 [180].

GIST WILD TYPE

All'incirca il 10-15% dei GIST sono negativi per mutazioni di KIT e PDGFRA, questi tumori sono spesso identificati come Wild-Type [181].
Questa tipologia di neoplasie sono clinicamente indistinguibili dai GIST che hanno mutazioni di KIT o PDGFRA, hanno un'identica morfologia, insorgono ovunque nel tratto gastroenterico e mostrano un alto livello di fosforilazione di KIT a dimostrazione che tale recettore è ancora attivato ma il meccanismo è sconosciuto.
Diversi studi hanno evidenziato come tali neoplasie rappresentino un gruppo molto etrerogeneo, con prognosi spesso infausta, che riconosce diverse diverse mutazioni oncogeniche come evento patogenetico e risultino essere meno responsivi al trattamento con Imatinib [182].
Una piccola porzione di GIST Wild-Type presenta mutazioni al gene KRAS o BRAF. La sostituzione BRAFV600E che si ritrova nel carcinoma papillare della tiroide e nei melanomi è presente in più del 13% dei GIST wild-type [183].
Poiché sia BRAF che RAS fanno parte della catena di trasduzione delle MAPK una loro mutazione spiegherebbe la crescita tumorale indipendente da KIT ed è una possibile causa di resistenza agli inibitori tirosin chinasici.

Queste mutazioni sono associate infatti a resistenza primitiva all'Imatinb ma potrebbero beneficiare della terapia con inibitori di BRAF.
Altre mutazioni identificate nei GIST Wild-type riguardano il complesso della Succinato Deidrogenasi della catena respiratoria (SDH) [150, 184].
Questo complesso, costituito da diverse subunità (SDHA, SDHB, SDHC e SDHD) è responsabile dell'ossidazione del succinato a fumarato nel ciclo di Kreb [186].
Mutazioni germinali di SDHB, SDHC o SDHD si riscontrano nel 5-7,5% dei GISR gastrici dell'adulto e nella maggior parte dei GIST pediatrici e aumentano il rischio non solo di sviluppare GIST ma anche altre neoplasie, come i paragangliomi (*Triade di Carney*).
Nei pazienti con GIST è stata identificata anche la perdita di funzione della subunità SDHA dovuta sia alla perdita che alla mutazione somatica dell'allele Wild-type rimanente [185].
Il meccanismo oncogenetico della perdita di funzione della succinato deidrogenasi nei GIST non è noto ma si pensa che la conseguente elevazione dei livelli di succinato possa regolare negativamente la prolil idrossilasi, un enzima importante nella regolazione dei livelli dell'Hypoxia-Inducible Factor 1a (HIF1a) che è, a sua volta, un attivatore trascrizionale dell'Insulin-like growth Factor 2 (IGF2) e del Vascular Growth Factor (VEGF).
La più alta esppressione di VEGF nei GIST Wild-type rispetto ai GIST con mutazioni di KIT potrebbe essere considerata una conferma di questo modello oncogenetico [187].
Nei GIST Wild-type è possibile riscontrare anche un'aumentata espressione di IGF-1 e IGF-2 che è stata associata con una riduzione dell'intervallo libero da malattia e, in circa il 50% dei casi, è stata dimostrata un'alta espressione di Insulin Growth Factor 1 Receptor (IGF1R) [120, 122, 190].
La forte espressione IGF1R correla significativamente con un più alto indice mitotico e con malattia a rischio più elevato mentre l'inibizione dell'attività di IGF1R o la down regulation della sua espressione determina citotossicità e apoptosi in cellule sia sensibili che resistenti ad Imatinib [120, 122].
Anche la protein chinasi C theta (PKCθ) [188], un effettore della via di trasduzione del segnale a valle di KIT, è fortemente espressa nei GIST ma non in altri tumori istopatologicamente simili.
Inoltre la PKCθ è fortemente attivata nei GIST indipendentemente dal loro stato mutazionale e potrebbe costituire oggetto di studio per lo sviluppo di nuove terapie target.

GIST SINDROMICI

I GIST insorgono sporadicamente nella maggior parte dei casi ma, talvolta, possono presentarsi come parte del corredo sintomatologico di alcune sindromi.
La *Triade di Carney*, descritta per la prima volta nel 1977 [190], è costituita dall'associazione di GIST gastrici (inizialmente denominati *leiomiosarcomi epitelioidei*), encondroma polmonare e paraganglioma funzionante extrasurrenalico [19, 192, 193].
I GIST sono la componente della triade di Carney che viene più comunemente riscontrata (90%), la triade nella sua completezza si presenta solo nel 47% dei casi [136]. La sindrome colpisce più frequentemente il sesso femminile e nell'80% dei casi insorge prima dei 30. I GIST che insorgono nel contesto della triade di Carney sono spesso multifocali, con localizzazione preferenziale a livello dell'antro e della piccola curvatura dello stomaco, hanno una crescita lenta e spesso sono associati ad ulcerazione della mucosa [136].
Di solito sono paucisintomatici, a lenta metastatizzazione e, pur presentano frequenti metastasi linfonodali e polmonari, tendono comunque ad avere comunque una prognosi migliore dei GIST insorti sporadicamente [136, 192]. Nel 46% dei casi recidivano rendendo necessarie resezioni multiple. Questi GIST non presentano mutazioni di KIT e PDGFRA e non rispondono alla terapia con Imatinib [136].
La *Sindrome di Carney- Stratakis* consiste nell'associazione di paraganglioma e di GIST gastrico, che caratteristicamente non presenta mutazioni a carico di KIT e PDGFRA.
Questi pazienti mostrano invece mutazioni germinali che causano la perdita della succinato deidrogenaasi B (SDHB), dimostrata dalla negatività per questa proteina all'immunoistochimica [150, 193, 194].
Un'altra sindrome caratterizzata dall'insorgenza di GIST è la *Neurofibromatosi di tipo 1*, anche nota come malattia di Von Recklingausen, un disordine autosomico dominante causato da mutazioni del gene NF1 localizzato nel braccio lungo del cromosoma 17 (17q11.2) [138].
L'incidenza è di 3000 nati all'anno, ed è più frequente nei maschi che nelle femmine. Il gene mutato (*NF1*, 14q) codifica per la proteina neurofibromina, un regolatore negativo ad attività GTPasica della via Ras-MAPK e la sua mutazione, con conseguente inattivazione, risulta nella perdita della sua funzione e nella proliferazione cellulare incontrollata [138, 195, 196]. Tumori maligni interessano il 3-15% dei soggetti con Neurofibromatosi di tipo 1 e costituiscono la principale causa di morte dei pazienti on questa patologia, che risulta

associata a una riduzione della sopravvivenza di 10-15 anni [133, 195].
Le neoplasie che più frequentemente insorgono nell'ambito di questa sindrome sono i tumori maligni delle guaine dei nervi periferici e i tumori del sistema nervoso centrale, come il glioma del nervo ottico o l'astrocitoma, ma i GIST, il rabdomiosarcoma, il somatostatinoma, il cancro della mammella e il feocromocitoma sono anch'essi comuni. La presenza di tumori multipli sincroni o metacroni è comune nella Neurofibromatosi di tipo 1, cosa questa che rende necessari un accurato staging e un'attenta sorveglianza post operatoria.
Per quanto riguarda i GIST questi mostrano delle caratteristiche clinico-patologiche distinte rispetto ai casi sporadici, tendono infatti ad essere piccoli, multifocali, mostrano una localizzazione preferenziale a livello del piccolo intestino, hanno un decorso benigno, una morfologia prevalentemente a cellule fusate con abbondanti fibre schenoidee, spesso mancano dell'espressione di KIT e PDGFRA e sono resistenti all'Imatinib [126, 133, 195].

GIST FAMILIARI

I GIST familiari sono caratterizzati dalla presenza di una mutazione germinale di gene KIT. Questi pazienti in genere hanno GIST multipli, che insorgono preferenzialmente a livello del piccolo intestino e dello stomaco, e mostrano una diffusa positività per KIT e variabile per CD34 [84-90, 126, 197].
Caratteristicamente si presentano come noduli di proliferazione nell'ambito del plesso mioenterico in contiguità con aree di iperplasia delle cellule di Cajal. Generalmente si tratta di tumori a cellule fusate e istologicamente, i foci di iperplasia sono indistinguibili da un piccolo GIST [79].
La presenza diffusa in di cellule di Cajal iperplastiche accanto alle masse neoplastiche suggerisce come la una mutazione germinale di KIT sia sufficiente a conferire un vantaggio proliferativo a queste cellule ma come sia necessaria un'altra mutazione perché avvenga la trasformazione neoplastica.
La prima famiglia con caratteristiche di GIST ereditario è stata descritta nl 1990 ma solo nel 1998 è stata identificata la prima mutazione germinale associata ad una predisposizione familiare allo sviluppo dei GIST [84].
I GIST si presentano nell'età adulta, più precocemente che nei casi sporadici (età media 47 anni), ma hanno caratteristiche radiologiche simili a questi.
La presenza di manifestazioni associate come alterata mobilità intestinale, iperpigmentazione cutanea, urticaria pigmentosa e nevi, è una peculiarità dei GIST familiari. Queste manifestazioni sono comprensibili considerato il ruolo che ha KIT nello sviluppo di melanociti e del plesso mioenterico. Il sito

specifico di mutazione nel gene KIT può modificare le diverse manifestazioni cliniche e la loro penetranza, ad esempio le mutazioni V559 e A553D sono comunemente associate a mastocitosi cutanea [85, 86].
I GIST familiari hanno un comportamento aggressivo con spiccata tendenza alla metastatizzazione indipendentemente dalla dimensione e dal numero di mitosi.
Accanto alla mutazione germinale di KIT sono state identificate anche altre mutazioni germinali nel gene che codifica per la succinato deidrogenasi (SDH), nella fattispecie per le subunità B, C, D (SDHB, SDHC e SDHD).

Tabella 1. *Biologia molecolare dei GIST (Corless et al. [150])*

Mutazioni	Freq rel*	Sede preferenziale
KIT		
Esone 8	Rara	Stomaco
Exone 9 (inserzione AY502-503)	10%	Piccolo intestino, colon
Esone 11 (delezione, sostituzione o inclusione di nucleotide)	67%	Tutte le sedi
Esone 13 K642E	1%	Tutte le sedi
Esone 17 D820Y, N822K e Y823D	1%	Tutte le sedi
PDGFRA		
Esone 12 (come V561D)	1%	Tutte le sedi
Esone 14 N659K	<1%	Stomaco
Esone 18 D842V	5%	Stomaco, mesentere, omento
Esone 18 (come delezioni IMHD 842-846)	1%	Tutte le sedi
GIST Wild-Type		
BRAF V600E	~7-15%	
SDHA, SDHB, SDHC e SDHD	~2%	Stomaco, piccolo intestino
HRAS E NRAS	<1%	
GIST sporadici pediatrici	~1%	Stomaco
GIST della triade di Carney	~1%	Stomaco
*GIST nella NF1**	Rara	Piccolo intestino

*Freq rel= frequenza relativa
*NF1= Neurofibromatosi di tipo 1

5. METODICHE DIAGNOSTICHE

Spesso i GIST, soprattutto se di piccole dimensioni, vengono diagnosticati incidentalmente durante studi di imaging o endoscopici effettuati per altri motivi. La valutazione diagnostica si basa su tecniche di imaging grazie alle quali è possibile ottenere la stadiazione e ristadiazione dei GIST nonché nel monitoraggio della risposta alla terapia e nel successivo follow up [195]. Un ruolo prominente è svolto dall'endoscopia, facilmente eseguibile quando questi tumori presentano una localizzazione gastrica, e dell'ecoendoscopia (EUS) [197].

ECOGRAFIA ADDOMINALE
L'ecografia addominale, essendo un'indagine poco invasiva, è spesso la prima tecnica di imaging usata per investigare pazienti con dolore o massa addominale. All'ecografia i GIST si presentano come masse con reflettività eterogenea dovuta alla frequente presenza di necrosi intratumorali, ma l'ecografia transaddominale spesso non riesce a fornire chiare informazioni circa l'origine della massa [200].
La biopsia percutanea sotto guida ecografica non costituisce una metodica di campionamento routinariamente effettuata in caso di sospetto GIST è anzi sconsigliata a causa del rischio di seeding peritoneale e rottura del tumore [1, 10, 200, 201, 202], è indicata solo in caso di masse chiaramente irresecabili quando si pensa di intraprendere un trattamento neoadiuvante o quando vi siano seri dubbi circa la diagnosi differenziale con altre lesioni tumorali che richiedono un trattamento diverso dai GIST come linfomi o leiomiomi, soprattutto in quei pazienti ad alto rischio chirurgico [41, 151, 153, 154].

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA
La Tomografia Computerizzata ed occasionalmente la Risonanza Magnetica sono le metodiche di imaging di scelta per la caratterizzazione e la valutazione di una massa addominale o nel caso di sintomi addominali aspecifici. La TC consente, oltre che di avere una visione dell'estensione della massa, di stabilire l'eventuale presenza di metastasi negli stadi iniziali per GIST confermati alla biopsia [207]. Di norma si esegue una TC basale con somministrazione orale di mezzo di contrasto che consente di identificare le pareti intestinali, seguita dalla somministrazione di mezzo di contrasto intravenoso essenziale

per osservare il grado e il pattern di enhancement e i vasi tumorali. Le caratteristiche radiologiche dipendono dalle dimensioni della neoplasia.

I piccoli GIST (<5 cm) generalmente si presentano come masse regolari, ben circoscritte, a crescita intraluminale e a densità omogenea sia con che senza mezzo di contrasto, talvolta può anche essere visibile una pseudocapsula [207, 208, 209, 210].

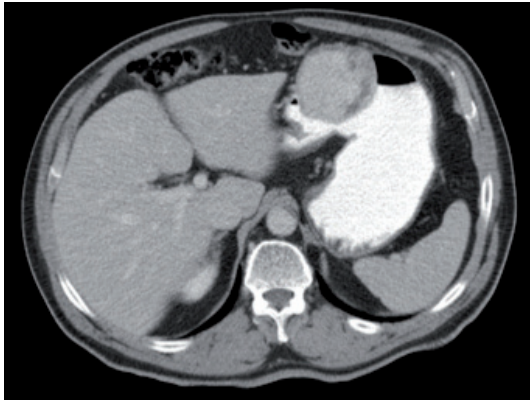


Figura 3. *GIST a partenza dal corpo gastrico*

Le neoplasie di maggiori dimensioni costituiscono voluminose masse ipervascolarizzate a crescita prevalentemente esofitica, con contorni irregolari, a densità disomogenea, a causa della presenza di aree di necrosi e cavitazione (*figura 3)* [204]. Il cosiddetto segno di *Torricelli-Bernouilli*, caratterizzato dalla presenta di necrosi a mezzaluna, è stato riportato come caratteristico dei GIST di grandi dimensioni [210]. Una necrosi estesa può esitare in una fistola la cui presenza è evidenziata dalla comparsa di un livello aereo nell'ambito della massa o dalla presenza nella stessa di mezzo di contrasto assunto per os [204, 209]. La comparsa di ostruzione non è tipica di questi tumori, nonostante le grandi dimensioni, così come la dilatazione dell'intestino, che invece è considerato un segno specifico per il linfoma [209].

L' infiltrazione degli organi adiacenti, l'ascite e la presenza di metastasi sono segni di malignità [210].

Le neoplasie recidive hanno margini irregolari e aspetto disomogeneo.

Le lesioni metastatiche a livello epatico sono ipervascolarizzate con completo wash out nella fase venosa e meglio identificate nella fase arteriosa che non nella fase venosa portale [127, 204].

Questo rende necessaria l'esecuzione di una TC multifasica con immagini acquisite in fase precontrastografica, arteriosa e venosa. Le caratteristiche dei GIST ottenute con la Risonanza Magnetica sono del tutto sovrapponibili alle immagini TC. Come la Tomografia Computerizzata anche la RMN è utile per la diagnosi e la stadiazione dei GIST. Tale metodica non offre informazioni addizionali alla TC riguardo la neoplasia primitiva, ma rispetto a quest'ultima fornisce qualche informazione in più nello studio delle lesioni ripetitive epa-

tiche (*figura 4)* [209, 210, 211]. La somministrazione di gadolinio è migliore nell'evidenziare la struttura interna in particolare la presenza di foci di ipervascolarizzazione nelle metastasi epatiche sottoposte a terapia. La RMN dovrebbe essere eseguita in caso di metastasi epatiche potenzialmente resecabili per la sua maggiore sensibilità nel repertare piccole lesioni [204, 210].



Figura 4. *Voluminosa metastasi epatica*

Il protocollo dovrebbe includere l'acquisizione di immagini T1 e T2 pesate nelle fasi precontrastografica, precoce arteriosa, portale e epatica venosa. Le metastasi epatiche presentano enhancement arterioso e sono iso o lievemente iperintensi rispetto al parenchima epatico, e ipointensi al segnale per i fluidi con enhancement simile a quello delle neoplasie prima della terapia. La RMN non trova spazio nel follow up [210, 211].

ENDOSCOPIA

I GIST gastrici insorgono in una zona facilmente esplorabile con l'endoscopia e sono spesso scoperti durante indagini endoscopiche eseguite per altri motivi [212]. All'endoscopia tali neoplasie si presentano come una protuberanza coperta da mucosa normale o frequentemente ulcerata [213].
La biopsia endoscopica con pinza non è diagnostica soprattutto se la mucosa che sovrasta la lesione è integra.
La diagnosi differenziale con altre lesioni subepiteliali come leiomiomi, carcinoidi o altri tumori sottomucosi è difficile con la sola endoscopia, caratterizzata da un'accuratezza soltanto del 40% motivo per cui tale metodica dovrebbe essere integrata con altre tecniche diagnostiche [214].

ECOENDOSCOPIA O ENDOSCOPIA ULTRASONOGRAFICA (EUS)

Uno strumento molto importante nella diagnosi dei GIST è l'ecoendoscopia (EUS) che combina la visione endoscopica con le immagini ecografiche ottenute tramite una sonda intraluminale ad alta frequenza [215].
In questo modo è possibile ottenere immagini chiare delle pareti intestinali e valutare se la protuberanza intraluminale sia frutto della compressione estrinseca da parte di strutture adiacenti o sia determinata dalla presenza di lesioni

intramurali e avere informazioni circa l'origine e le caratteristiche della lesione [214, 215, 216]. All'ecografia i GIST si presentano come masse ipoecogene rotonde od ovalari in continuità con la muscolare propria. Diversi studi hanno stabilito le caratteristiche suggestive di una probabile natura maligna della lesione: dimensioni > 4cm, margini irregolari, foci di ecogenicità interna, spazi cistici, ingrossamento linfonodale, elevato tasso di crescita al follow up. Al contrario una massa di dimensioni non superiori a 3 cm, bordi smussi regolari e profilo omogeneo è generalmente benigna [215].
Anche la mancanza di spazi cistici è stata considerata una caratteristica indicativa della non malignità della lesione.
Le sole caratteristiche ecoendoscopiche non sono sufficienti né per la corretta definizione della lesione e talvolta neanche per la corretta diagnosi differenziale potendo i GIST presentare delle caratteristiche ecografiche del tutto sovrapponibili con altre neoplasie mesenchimali [217].
La diagnosi definitiva preoperatoria di GIST può essere raggiunta solo effettuando un sampling della lesione da sottoporre a valutazione immunoistologica e immunofenotipica. L'aggiunta della FNA (Fine Needle Aspiration) all'indagine ecoendoscopica risulta altamente accurata per la diagnosi di lesioni sottomucose [216].
L'EUS- FNA è una tecnica sicura con un tasso di complicanze del 7%, può risultare difficoltosa per le lesioni <2cm ma riesce a fornire un prelievo adeguato nell'86-96% dei casi, ha mostrato un'accuratezza diagnostica del 91% - 100% contro il 77% della sola ecoendoscopia [219, 220, 223].
Anch'essa sembra essere gravata da un leggero rischio di seeding tumorale anche se estremamente ridotto se confrontato con la biopsia percutanea [223, 224, 225].

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

Le scansioni PET aiutano a differenziare tumori attivi da tessuto necrotico o cicatriziale inattivo, tessuto benigno da maligno, tumore recidivante da modifiche benigne non rilevanti. I tumori hanno un'aumentata richiesta di glucosio, e la captazione di 18-fluorodeossiglucosio ($_{18}$FDG) è proporzionale al tasso metabolico glicolitico delle cellule tumorali vitali [224].
Nelle piccole lesioni l'uptake di 18FDG tende ad essere forte e omogeneo ma nelle lesioni di dimensioni maggiori può presentarsi eterogeneo con aree a forte, intermedia, bassa o anche captazione nulla, in corrispondenza di zone necrtiche [198].

Non vi sono chiare evidenze che la PET o la PET/TC forniscano informazioni che non possano essere ottenute utilizzando la TC con mezzo di contrasto [229]. Quest'ultima tecnica trova soprattutto indicazione nella valutazione della risposta alla terapia con inibitori delle tirosin chinasi dopo fallimento di Imatinib [225-229]. Prima di iniziare la terapia andrebbe eseguita una PET basale estesa a torace, addome e pelvi da confrontare con le scansioni successive [221]. Circa il 20% delle lesioni evidenti alla TC non hanno un uptake di glucsio apprezzabile per cui la PET/TC non può essere usata come criterio di valuazione della risposta [208].
Durante il follow up una scansione dell'addome è sempre necessaria mentre ulteriori scansioni di torace e pelvi sono richieste solo in pazienti con metastasi polmonari o malattia progressiva [228, 126, 230].
Le variazioni metaboliche all'interno del tumore possono essere misurate utilizzando il Standardized Uptake Value (SUV) o il maximum SUV (SUV_{max}) [218]. La riduzione del SUV rispetto al SUV di partenza è un indice della risposta alla terapia molecolare che precede non solo della riduzione delle dimensioni del tumore ma anche le variazioni densitometriche intratumorali alle scansioni TC. La ricomparsa di attività glicolitica durante il follow up dei pazienti trattati con Imatinib coincide con la comparsa di resistenza al farmaco o mancata compliance al regime terapeutico [218].
Sono stati anche elaborati dei criteri per la valutazione della risposta alla terapia, utilizzati dall'EORTC (European Organisation for Reseasrch and Treatment of Cancer), in cui la risposta parziale viene definita come la riduzione del 25% del SUV massimo post-terapia rispetto al SUV massimo della scansione basale [230]. La risposta metabolica evidenziata alla PET/TC può essere osservata già nelle prime 24 h dopo la somministrazione di una singola dose di Imatinib e precede le variazioni alle scansioni TC [208, 230]. I pazienti che raggiongono un valore assoluto di SUV massimo ≤ 2.5 entro un mese dall'inizio della terapia molecolare hanno mostrato un minor tasso di recidiva [208, 231].
Un marcato aumento dell'attività glicolitica noto come "flare phenomenon", si può osservare quando si sospende terapia con Imatinib nei GIST che sono diventati resistenti al farmaco, cosa che suggerisce che alcune aree della neoplasia erano ancora rispondenti alla terapia mentre altre aree hanno sviluppato resistenza. Parallelamente in questi casi si assiste a rapido aumento dei sintomi quando la target terapy si sospende nei pazienti con malattia metastatica [198, 230].
In un significativo numero di pazienti comunque le lesioni neoplastiche non mostrano un'apprezzabile captazione di 18FDG alla scansione baseline e que-

sto limita la possibilità di utilizzare la PET nella valutazione del trattamento.
La PET/TC potrebbe anche essere considerata una metodica alternativa alla TC, in particolare quando le scansioni TC e RM hanno un valore ambiguo nella diagnosi e nella valutazione della risposta in seguito a terapia con Imatinib, essendo capace di evidenziare un maggior di metastasi che non la sola PET rispetto alle due metodiche disgiunte [208, 232, 233].

IMMUNOISTOCHIMICA

L'immunoistochimica è una metodica diagnostica fondamentale per confermare il sospetto diagnostico di GIST, considerando che questi tumori hanno un profilo immunoistochimico caratteristico. All'incirca il 95% di queste neoplasie sono positive per CD117 un anticorpo policlonale che riconosce KIT [94, 97, 110, 234]. La positività per CD117 è forte e diffusa ma può non essere omogenea nelle diverse regioni del tumore. I GIST a fenotipo epitelioide tendono ad essere più debolmente positivi rispetto a quelli a cellule fusate [95].
Sebbene la positività per CD117/ KIT sia una caratteristica peculiare dei GIST, la sola positività per KIT non è sufficiente per la diagnosi di certezza. Esistono numerose neoplasie non-GIST che risultano positive per KIT come il melanoma, angiosarcoma (50%), sarcoma di Ewing (50%), neuroblastoma infantile (30%), tumore mieloide extramidollare, seminoma e carcinoma polmonare a piccole cellule [235, 238].
Altri marker comunemente espressi nei GIST includono l'antigene CD34 (70%), actina del muscolo liscio (SMA 30-40%), desmina (<5%), e proteina S100 (~5%) [236, 237, 238, 240].
Inoltre l'immunofenotipo varia a seconda della sede del tumore, e per quanto riguarda i tumori ad insorgenza nello stomaco, questi risultano spesso positivi per CD34, mentre ad esempio la proteina S100 è più comune nei tumori del piccolo intestino che in quelli gastrici [239]. Per quanto riguarda i cosiddetti "KIT negative GIST" (5%) la loro diagnosi è più difficile ma sicuramente importante considerando che alcuni di questi tumori sono sensibili all'Imatinib [241, 242].
Considerando che molti di questi tumori hanno mutazioni a carico di PDGFRA la colorazione immunoistochimica per questo recettore può aiutare nella diagnosi differenziale con altre KIT- negative.
DOG1 è un marcatore recentemente scoperto che mostra una sensibilità paragonabile a KIT (94,4% e 94,7% rispettivamente), e non risulta espresso in altri tumori KIT-negativi come melanoma, sarcoma di Ewing e tumori mieloidi extramidollari [179]. La diagnosi del 30% dei GIST negativi per KIT può

essere confermata tramite la positività di DOG1 e solo il 2,6 % dei GIST sono negativi per KIT e DOG1.
L'espressione di DOG1 non è diversa tra le neoplasie con mutazioni di KIT e PDGFRA, ma i GIST con mutazioni di PDGFRA hanno bassa espressione di KIT e alta espressione di DOG 1. Queste sue caratteristiche rendono DOG1 un marcatore molto importante nella diagnosi dei GIST KIT negativi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Come conseguenza della loro estrema variabilità i GIST molto spesso questi entrano in diagnosi differenziale con molte neoplasie mesenchimali, neurali o neuroendocrine. La loro corretta diagnosi è molto importante per impostare una terapia adeguata.
Le neoplasie che più spesso entrano in diagnosi differenziale con i GIST sono i leiomiomi. Ma altre neoplasie ad insorgenza gastrica possono mimare l'aspetto di GIST inclusi leiomiosarcomi, schwannomi, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici, tumore fibroso solitario, tumori neuroendocrini, tumore glomico gastrico, mesotelioma maligno, angiosarcoma, carcinoma sarcomatoide, polipo infiammatorio fibroso, sarcoma sinoviale, sarcoma a cellule follicolari dendritiche e melanoma [136, 243, 247].
Le tecniche di imaging ma soprattutto la valutazione morfologica e l'immunoistochimica sono fondamentali per il loro corretto inquadramento diagnostico [244]. Anche la sede di insorgenza può aiutare nella diagnosi differenziale, le neoplasie del muscolo liscio, originanti sia dalla muscolaris mucosa che dalla tonaca muscolare propria, insorgono più frequentemente nell'esofago e sono invece rare nello stomaco [245]. Da un punto di vista morfologico le cellule neoplastiche dei leiomiomi hanno un citoplasma chiaro eosinofilo con distinti contorni cellulari, mentre nei GIST presentano spesso una morfologia di tipo sinciziale [15, 94, 131, 245]. Gli studi immunoistochimici hanno evidenziato come i GIST condividano alcuni marker con i leiomiomi come SMA e h-caldesmina, ma quelli a cellule fusate sono raramente positivi per la desmina maker più specifico per i leiomiomi. Raramente GIST di tipo epitelioide che mancano di KIT sono positivi per la desmina.
I leiomiomi di contro sono negativi per CD117 [131]. Gli schwannomi, che originano dalle cellule di Schwann del plesso neurale nella parete dello stomaco, si presentano alla TC come masse subepiteliali con minimo enhancement contrastografico durante la fase arteriosa e enhancement ritardato durante la fase di equilibrio [131, 246].

Sebbene la localizzazione gastrica sia rara questi possono mostrare una morfologia molto simile a alcuni GIST a cellule fusate.
In questo caso la presenza di un infiltrato linfocitario alla periferia e la forte positività alla proteina S100 e alla proteina fibrillare acida (GFAP), unitamente alla negatività per CD117 e CD34 differenziano questi tumori dai GIST [94].
I GIST di tipo epitelioide devono essere differenziati tumori come carcinoma, melanoma, tumore glomico, tumore a cellule germinali [15].
Anche in questo caso l'immunoistochimica gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale e la valutazione dell'immunofenotipo insieme alla morfologia consentono un'accurata classificazione nella maggior parte dei casi.
Il melanoma maligno presenta una diffusa immunoreattività per la proteina S100, ma può essere focalmente positivo per KIT.
Il carcinoma sarcomatoide tende ad essere pleiomorfico, altamente attivo mitoticamente, positivo per citocheratina e negativo per KIT e CD34 [15].

6. FATTORI PROGNOSTICI E STRATIFICAZIONE DI RISCHIO

Negli anni i tentativi di classificare i GIST in base al loro comportamento clinico hanno portato allo sviluppo di diversi nomogrammi prognostici, elaborati prendendo in esame diversi fattori che in maniera indipendente sono risultati in grado di influenzare l'outcome della patologia. La stratificazione di rischio NIH, stilata in seguito ad un Workshop sui GIST tenutosi nell'aprile del 2001 [94] e che nel tempo e diventata la modalità di stadiazione più utilizzata, considera come parametri predittivi del decorso della malattia la dimensione della neoplasia e il numero di mitosi in 50 campi ad alto ingrandimento (HPF). In questa classificazione i GIST sono suddivisi in 4 categorie di rischio (molto basso, basso, intermedio ed alto). Tuttavia la NIH ha notevoli limitazioni, vede infatti raggruppati nella medesima classe di rischio neoplasie a comportamento altamente eterogeneo e non contempla la possibilità, seppur rara che anche tumori di piccole dimensioni e con bassa conta mitotica possano metastatizzare.

Tabella 2. *Suddivisione dei GIST in classi di rischio (Fletcher 2002 [94])*

Categoria di rischio	Dimensioni (cm)	Conta mitotica (50 HPF)
Rischio molto basso	<2	<5
Rischio basso	2-5	5
Rischio intermedio	5	6-10
	5-10	>5
Rischio alto	>5	>5
	>10	qualsiasi
	qualsiasi	>10

Inoltre tale classificazione non considera molti altri fattori come la sede di origine o la presenza di rottura del tumore che sono risultati ugualmente importanti nel determinare la prognosi [249]. Un'altra modalità di classificazione ampiamente usata è quella dell'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) [40, 81], stilata sulla base dell'osservazione di un'ampio campione che ha per-

messo di dimostrare come i tumori ad insorgenza gastrica abbiano un comportamento meno aggressivo. Anche in questa classificazione, che sembra offrire una migliore previsione del comportamento dei GIST rispetto alla precedente, sono state individuate quattro classi di rischio.
Le classi a rischio molto basso e basso raggruppano le neoplasie a prognosi favorevole. Nella serie analizzata per elaborare questo nomogramma prognostico i pazienti con neoplasie di dimensioni ≤ 2 cm e con un numero di mitosi ≤ 5 per 50 HPF (neoplasie a rischio molto basso secondo NIH) non avevano mostrato la comparsa di metastasi o mortalità tumore correlata, che invece si manifestavano già nel 2% dei pazienti tumori di dimensioni tra 2 e 10 cm e numero di mitosi ≤ 5 per 50 HPF (rischio basso o intermedio secondo NIH). L'86 % dei pazienti con tumori di dimensioni >10 cm e con mitosi >5 per 50 HPF sono morti per GIST, mentre i pazienti con tumori a localizzazione gastrica hanno mostrato una mortalità bassa (11%) anche se facenti parte del gruppo ad alto rischio secondo NIH.
In questa serie la più alta percentuale di malattia progressiva è stata registata per tumori della giunzione esofago gastrica (53%) e del fondo (36%), la più bassa per quelli insorti a livello antrale (8%). Ulteriori sistemi classificativi sono stati proposti nel 2006 da Miettinen *et al* [126], e nel 2008 da Joensuu *et al.* [249]. Quest'ultimo include come fattore predittivo di una prognosi sfavorevole la presenza di rottura del tumore indipendentemente dalle dimensioni e dal numero di mitosi. Prima dell'introduzione dell'Imatinib la sopravvivenza media era comunque di 33,4 mesi in caso di mutazioni di KIT [10].
Un nomogramma prognostico per stabilire l'outcome postoperatorio di sarcomi e altri tumori maligni è stato sviluppato dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in cui si assegnano punti sulla base delle dimensioni tumorali, indice mitotico e sede del tumore per calcolare il rischio di recidiva a 2 e 6 anni dopo resezione chirurgica [250].
Nel tempo si è tentato di trovare la relazione di altri fattori che potessero prevedere un decorso più o meno favorevole della malattia. Così la presenza di sintomatologia è stata correlata con una prognosi peggiore [251] e in alcuni studi è stata vagliata la possibilità di includere anche le caratteristiche istologiche tra i fattori predittivi del possibile comportamento della neoplasia [252], essendo stato dimostrato come i GIST di epitelioide o misto abbiano la tendenza a mostrare un comportamento più aggressivo rispetto alla controparte a cellule fusate [133, 252, 253]. Anche la presenza di determinate mutazioni di KIT è in grado di predire indipendentemente un outcome sfavorevole, in

particolare GIST con mutazioni in frame che coinvolgono i codoni 557 e 558 dell'esone 11 e mutazioni missenso hanno un alto tasso di recidiva a 5 anni dall'intervento chirurgico (89%) [153, 154, 252, 254, 255].

Tabella 3. *Suddivisione in classi di rischio (2006 Miettinen [126])*

Classe di Rischio	**Dimensione (cm)**	**N mitosi (50 HPF)**	**Sede**
Molto basso	<2	5	Qualsiasi
Basso	2,1-5	5	Qualsiasi
Intermedio	2,1-5	>5	Stomaco
	<5	6-10	Qualsiasi
	5,1-10	5	Stomaco
Alto	Qualsiasi	Qualsiasi	Rottura del tumore
	>10	Qualsiasi	Qualsiasi
	Qualsiai	>10	Qualsiasi
	>5	>5	Qualsiasi
	2,1-5	>5	Non gastrici
	5,1-10	5	Non gastrici

Tabella 4. *Suddivisione in classi di rischio (2008 Joensuu [245])*

N mitosi (50HPF)	**Dimensione (cm)**	**Stomaco**	**Duodeno**	**Digiuno-ileo**	**Retto**
5	2	Nessun rischio	Nessun rischio	Nessun rischio	Nessun rischio
	2-5	Molto basso	Basso	Basso	Basso
	5-10	Basso	Moderato	No dati sufficienti	No dati sufficienti
	>10	Moderato	Alto	Alto	Alto
>5	2	Nessun rischio	Alto	No dati sufficienti	Alto
	2-5	Moderato	Alto	Alto	Alto
	5-10	Alto	Alto	No dati sufficienti	No dati sufficienti
	>10	Alto	Alto	Alto	Alto

E’ stata anche osservata la tendenza dei GIST gastrici con mutazioni a carico dell’esone 13 ad essere più grandi ed aggressivi rispetto ad altri GIST gastrici, mentre la presenza di mutazioni all’esone 18 del PDGFRA è stata associata con basso potenziale metastatico [153].
Comunque la valutazione dello stato mutazionale non è stata incorporata in nessun normogramma prognostico.
Numerosi altri fattori sono stati studiati come la presenza di necrosi tumorale, il grado di atipia cellulare, l’alta cellularità, la presenza di ulcerazione, l’invasione della mucosa, l’espressione di Ki-67/MIB, S-100, CD44, diversi fattori di crescita, bcl-2, p53, COX-2, p16 (INK4A), p14 (ARF), Insulin-like Growth Factors 1 e 2, diverse cicline, proteina del retinoblastoma, MDM2, HIF-1a, c-myc, la ploidia del DNA, l’attività telomerasica, la densità dei microvasi, la mancata espressione di KIT [150, 256].
Comunque la corretta definizione dell’importanza prognostica di questi fattori è resa difficile dalle piccole dimensioni delle coorti di studio e dalla natura retrospettiva di questi studi. In molti casi inoltre questi fattori erano associati con altre caratteristiche ad alto rischio riducendo la sensibilità nello stabilire se questi fattori influenzassero indipendentemente la prognosi [150, 256].
Il sistema di stadiazione TNM non è considerato, secondo le linee guida ESMO, sufficientemente specifico per i GIST [257]. Tuttavia nella settima edizione dell’American Joint Comitee on Caner (AJCOC, 7° edizione, 2010) viene proposta una suddivisione in gradi della neoplasia sulla base della conta mitotica.
Un tumore con un numero di mitosi <5/50 HPF viene definito di basso grado (grado 1) mentre nel caso di un numero di mitosi > 5/50 HPF il tumore viene definito di alto grado (grado 2) [258]. Anche la settima edizione dell’International Union against Cancer (UICC) pubblicato all’inizio del 2010 ha incluso per la prima volta una classificazione e stadiazione per i GIST [258, 260].

Tabella 5. *Classificazione TNM, 7° edizione 2010 [258]*

N mitosi (50 HPF)	Dimensione (cm)	T		N	M
		Gastrici	Non-gastrici		
5	2	T1	T1	N0	M0
	2-5	T2	T2	N0	M0
	5-10	T3	T3	N0	M0
	>10	T4	T4	N0	M0
>5	2	T1	T1	N0	M0
	2-5	T2	T2	N0	M0
	5-10	T3	T3	N0	M0
	>10	T4	T4	N0	M0
Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	N1	M0
		Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	M1

Tabella 6. *Classificazione UICC, 7° edizione 2010 [260]*

N mitosi (50HPF)	Dimensioni (cm)	Gastrici	Non Gastrici
5	2	IA	I
	2-5	IA	I
	5-10	IB	II
	>10	II	IIIA
>5	2	II	IIIA
	2-5	II	IIIB
	5-10	IIIA	IIIB
	>10	IIIB	IIIB
Qualsiasi	Qualsiasi	IV	IV
	Qualsiasi	IV	IV

7. TRATTAMENTO

La gestione ottimale dei GIST rappresenta un esempio importante di approccio multidisciplinare richiedendo l'embricazione di diverse discipline dall'anatomia patologica alla radiologia, dall'oncologia clinica all'oncologia chirurgica, perché l'intervento terapeutico risulti curativo. La multidisciplinarietà consente di ottenere diversi benefici come la riduzione della recidiva con aumento della sopravvivenza, l'ottimizzazione del timing chirurgico e la possibilità di eseguire una chirurgia "organ sparing", l'aumento del numero di neoplasie che possono essere sottoposte ad intervento chirurgico attraverso la citoriduzione ottenuta per via farmacologica, e l'aumento della risposta alla terapia target tramite il debulking chirurgico [221, 222, 261, 262].

MALATTIA PRIMITIVA

Tutti i GIST devono essere considerati come potenzialmente maligni e la completa resezione chirurgica è considerata ad oggi l'unico trattamento curativo per la malattia primitiva non metastatica [221, 257, 263]. Si stima che circa il 50 % dei GIST gastrici siano localizzati al momento della diagnosi e che una resezione completa possa essere effettuata nel 95% dei casi [201].
La resezione chirurgica dovrebbe essere tale da garantire margini microscopici negativi (R0) e mantenere intatta la pseudocapsula [10, 201].
Storicamente si pensava fossero necessari 1-2 cm di margine negativo per essere considerata curativa ma De Matteo *et al.* hanno dimostrato che sono le dimensioni e la sede del tumore ad influenzare la prognosi e non lo stato dei margini [10, 248]. Non vi è comunque nessuna evidenza che in caso di resezione R1 vi sia la necessità di reintervento. In questo caso sorge invece l'esigenza di vagliare tutte la possibili alternative a disposizione compresa l'adozione di un atteggiamento di attesa o il ricorso a terapia adiuvante con Imatinib [221].
I GIST devono essere manipolati con attenzione per evitarne la rottura e il sanguinamento intraperitoneale entrambi connessi con una prognosi negativa e con alto rischio di recidiva [201, 202].
La rottura del tumore deve essere considerata alla stregua di una resezione R2 e si associa ad una riduzione della sopravvivenza a 17 mesi [263-267].
Spesso non è disponibile una diagnosi preoperatoria definitiva a causa del rischio di disseminazione delle neoplasia nel caso si effettui un prelievo bioptico.

Prima di procedere con l'escissione della massa l'addome va attentamente esplorato per escludere la presenza di lesioni secondarie livello epatico e del peritoneo [268]. I GIST gastrici spesso costituiscono delle voluminose masse che dislocano le strutture circostanti e la cui origine può non essere facilmente identificabile alle scansioni TC ma che, nonostante un aspetto maligno all'imaging radiologico, possono essere facilmente scollati dagli organi adiacenti [10, 201].
Questa loro caratteristica fa si che spesso una "wedge resection" della neoplasia, con risparmio dell'organo e della sua funzionalità, risulti sufficiente anche per le neoplasie di maggiori dimensioni. Resezioni più ampie infatti non ha mostrato alcun vantaggio dal punto di vista oncologico [269, 270, 198, 202], considerata anche la scarsa tendenza dei GIST ad infiltrare e diffondersi oltre la parete gastrica, inoltre non risulta neanche necessaria una linfoadenectomia sistematica data la loro scarsa tendenza alla metastatizzazione linfonodale [46, 263, 268, 271, 272, 273].
Talvolta comunque il tumore può risultare tenacemente adeso agli organi circostanti e questo può richiedere l'esecuzione di una resezione "en-bloc", comprendente la massa e le strutture ad essa adese [10, 203].
Sono disponibili oggi diverse modalità più o meno invasive di intervento e tanto le dimensioni quanto la sede guidano verso la scelta dell'approccio chirurgico da adottare.
Secondo le linee guida NCNN tutti i GIST di dimensioni > 2cm dovrebbero essere resecati, tuttavia la gestione terapeutica delle neoplasie di dimensioni < 2 cm scoperte incidentalmente è controversa [221]. Le conoscenze circa la storia naturale di queste neoplasie sono scarse, spesso si tratta di lesioni biologicamente indolenti, che non mostrano la tendenza ad accrescersi, ma in alcuni casi possono esser precursori di GIST clinicamente significativi [274]. Nel caso di tumori sottomucosi di piccole dimensioni è stata considerata la possibilità di ricorrere alla resezione endoscopica [201, 275, 276, 277]. Le tecniche di resezione endoscopica includono diversi metodi come la "band/ligation" o resezione additiva, la polipectomia con laccio, e più frequentemente la dissezione della sottomucosa, del tutto simile alla mucosectomia che viene effettuata negli stadi precoci del carcinoma gastrico [201, 276]. Tuttavia queste procedure risultano gravate da un alto tasso di perforazione perché i GIST originano dallo strato della muscolare propria e necessitano di una dissezione più profonda che non l'early gastric cancer. Coesiste inoltre anche il rischio di resezione incompleta, con la possibilità connessa di recidiva del tumore, perché i GIST sono spesso fragili e non formano una vera pseudocapsula [275,

276]. La stessa resezione endoscopica risulta difficoltosa in caso di neoplasie localizzate nella regione della giunzione gastroesofagea al pari delle tecniche più invasive [276]. Il suo ruolo nella terapia dei GIST gastrici rimane pertanto controverso. I piccoli GIST potrebbero essere sottoposti a follow up per via endoscopica ma la frequenza con cui si dovrebbero effettuare le indagini di routine rimane incerta. Per un sottogruppo di pazienti con GIST gastrici molto piccolo (<2cm), in assenza di caratteristiche ad alto rischio all'EUS, viene raccomandata una sorveglianza endoscopica a cadenza semestrale o annuale [221, 278]. La sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico per i GIST è favorevole se confrontata con quella di altri sarcomi intra-addominali. La completa resezione chirurgica dei GIST è associata ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 48-70% ma il 40-80% ricorre indipendentemente dall'esecuzione di una resezione istopatologicamente completa [279].
I pazienti con resezione completa di neoplasia hanno una sopravvivenza a 5 anni dall'intervento del 54%, con una sopravvivenza media di 66 mesi [250, 280, 281].

Terapia Neoadiuvante

I limiti principali al trattamento chirurgico della malattia primitiva sono costituiti dalla sua localizzazione anatomica e dalle dimensioni.
Le linee guida NCNN ed ESMO raccomandano il ricorso alla terapia neoadiuvante sia per tumori di dimensioni molto grandi che per neoplasie inizialmente descritte come non resecabili [221, 257].
La riduzione delle dimensioni della neoplasia si riflette positivamente sulla terapia chirurgica riducendo la morbidità connessa con l'intervento chirurgico e consentendo di effettuare una chirurgia meno demolitiva con conservazione della funzionalità d'organo, e riduce nel contempo il rischio di rottura e disseminazione tumorale.
Inoltre la terapia con Imatinib può consentire di raggiungere la resecabilità per tumori inizialmente considerati non resecabili [282, 283, 284, 285].
La dose giornaliera è di 400 mg/dl fino a pochi giorni prima dell'intervento e da riprendere subito dopo appena ristabilita capacità di assumere farmaci per os [223, 257]. Secondo le linee guida l'intervento chirurgico andrebbe effettuato dopo 6-12 mesi dalla conferma del raggiungimento della risposta massima da parte della neoplasia, definita come mancanza di ulteriore miglioramento in due TC successive [222, 286]. Se le immagini TC documentano la progressione di malattia, l'intervento chirurgico è raccomandato dopo aver sospeso l'Imatinib.

Nel caso di pazienti con GIST che presentino una mutazione dell'esone 9 questi possono beneficiare di un aumento della dose a 800 mg/dl (400 mg/dl 2 volte al giorno). L'analisi mutazionale può essere d'ausilio nella scelta di intraprendere o meno la terapia molecolare, permettendo di escludere a priori le neoplasie con mutazioni non sensibili ad Imatinib (es PDFRA D842V).
PET o PET TC/RM possono essere invece utili per valutare molto rapidamente la risposta del tumore, nel giro di poche settimane in modo tale da non dilazionare ulteriormente il tempo chirurgico in caso di mancata risposta alla terapia [232, 233, 234].
La mancata risposta all'Imatinib si registra in meno del 10% dei casi e comunque richiede follow up a breve termine con TC ogni 3 mesi [221].
Le linee guida ESMO raccomandano l'esecuzione di PET o PET TC/RM ad intervalli di poche settimane per identificare la presenza di una rapida progressione della malattia [257].

Terapia Adiuvante

Nonostante la resezione chirurgica completa del tumore primitivo sia possibile nell'85% dei casi circa il 50% dei pazienti i vanno incontro a recidiva di malattia, in un tempo medio di 18-24 mesi.
Questa osservazione costituisce il razionale per il ricorso alla somministrazione di Imatinib nel periodo postoperatorio [10, 204]. Diversi studi hanno dimostrato come Imatinib sia ben tollerato come prolunghi il periodo di sopravvivenza libera da malattia.
La Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMEA) hanno approvato l'uso di Imatinb in terapia adiuvante rispettivamente nel 2008 e nel 2009 per i GIST con KIT mutato, sulla base dei risultati di uno studio di fase III doppio cieco, controllato e multicentrico che vedeva coinvolti 713 pazienti sottoposti, per 1 anno, a terapia con Imatinib o placebo dopo resezione di GIST ≥ 3 cm [286, 287, 288, 289].
Le linee guida NCNN e ESMO raccomandano di continuare terapia adiuvante per 3 anni alla dose standard di 400 mg/die nei pazienti ad alto o intermedio rischio di recidiva mentre non è indicato per pazienti a basso rischio [223, 257, 288].
Una corretta valutazione del rischio di recidiva risulta essere fondamentale e in questo il nomogramma elaborato da Gold *et al.* può aiutare ad identificare quali pazienti possono beneficiare della terapia adiuvante con Imatinib [250].
Alcuni GIST ad alto rischio tendono a recidivare anche durante la terapia

adiuvante per cui è necessario un attento monitoraggio con frequenti TC/RM dell'addome da riservare soprattutto a quei pazienti con GIST ad alta conta mitotica e ad insorgenza non gastrica per identificare le recidive precoci di malattia [289, 290, 291].
In genere i GIST con un'alta conta mitotica e ad insorgenza non gastrica tendono frequentemente a recidivare anche se sottoposti a terapia adiuvante ed alcuni dei tumori che recidivano durante trattamento con Imatinib suggeriscono la necessità di ricorrere a trattamenti più efficaci [289, 290].
Le strategie alternative potrebbero includere l'aumento della dose di somministrazione dell'Imatinib o il ricorso a nuovi agenti farmacologici somministrati in combinazione o in sequenza.
Comunque la durata ottimale della terapia non è ancora stata ben definita [223, 257, 291] alcuni GIST ricorrono anche dopo il termine dei 3 anni raccomandati di terapia adiuvante cosa che suggerirebbe la valutazione di aumentare la durata del trattamento [291].
Nei pazienti con residui macroscopici di malattia (resezione R2), le linee guida raccomandano che la terapia adiuvante con Imatinib sia posta in considerazione per tutti i pazienti inclusi quelli sottoposti con imatinib preoperatorio. Una resezione addizionale può essere considerata per rimuovere la malattia residua e il trattamento con Imatinib dovrebbe essere proseguito anche dopo la nuova resezione, indipendentemente dallo stato dei margini, fino alla progressione [288].

MALATTIA RECIDIVA O METASTATICA

I GIST non sono sensibili ai comuni farmaci citotossici (de matteo 200) e per la malattia recidiva o metastatica, il trattamento standard è ora l'Imatinib [221, 257, 288].
L'Imatinib mesilato è un inibitore selettivo dei recettori tirosin chinasici (TKI) c-ABL, BCR-ABL, c-KIT e PDGFRA [293, 294, 295]. L'Imatinib tramite l'inibizione del c-KIT mutate nei GIST determina l'arresto della proliferazione delle cellule tumorali e la loro apoptosi [296].
Nella valutazione della malattia andrebbe distinta una malattia stabile, una malattia localmente progressiva, definita come progressione in uno o più siti della malattia, in cui tutti i siti di progressione possono essere resecati, e una malattia generalizzata, definita come malattia che progredisce in siti multipli non consentendo la resezione completa [221].
La sopravvivenza libera de malattia a 12 mesi dell'intervento era del 80%, 33% e 0% rispettivamente per malattia stabile, localmente progressiva e gene-

ralizzata [10, 221]. Mentre pazienti con malattia stabile hanno mostrato una buona sopravvivenza libera da malattia, nei pazienti con malattia localmente progressiva la chirurgia non previene la recidiva di malattia, e nei pazienti con malattia generalizzate la chirurgia non da beneficio in termini di sopravvivenza con una media di recidiva di 2,9 mesi e di morte di 5,6 mesi [283].
Secondo le linee guida NCNN le indicazioni per l'intervento chirurgico nei GIST ricorrenti o metastatici sono: malattia stabile o responsiva alla terapia con inibitori tirosin chinasici, cloni isolati di malattia progressiva durante terapia medica dopo iniziale risposta (indicativi di resistenza secondaria) mentre in altri siti la malattia rimane stabile (progressione limitata della malattia) [221].
La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione anche in pazienti con emergenze imminenti come significativa degenerazione cistica e potenziale rischio di perforazione [283]. L'analisi dei dati disponibili ha mostrato che, prima dell'introduzione dell'Imatinib, il tempo medio di recidiva dopo la resezione di GIST primitivi era approssimativamente di 2 anni [10, 204].
Nei pazienti con malattia metastatica trattata con la sola chirurgia la prognosi era altamente sfavorevole con una sopravvivenza media di l9 mesi [10].
Il ricorso alla chirurgia andrebbe valutato anche nel panorama di una malattia stabile o di risposta parziale considerando che comunque la massa residua ospita cellule vitali [297-305].
L'Imatinib può essere continuato fino all'intervento e ripreso subito dopo non appena il paziente è in grado di assumere farmaci per os [221].
Secondo le indicazioni NCNN, la terapia con Sunitinib invece andrebbe sospesa 5-7 giorni prima dell'intervento e ripresa 2 settimane dopo [221]. Per quanto riguarda pazienti in terapia con Sunitib l'impatto della chirurgia non è ben documentato anche se sembrerebbe che anche in questo caso un intervento chirurgico a scopo citoriduttivo sia associato a un miglioramento della sopravvivenza [306].
Le linee guida raccomandano di valutare la risposta a 3 mesi dall'inizio della terapia con Imatinib per stabilire se il GIST sia diventato resecabile. In alcuni casi selezionati la risposta può essere valutata prima di 3 mesi.
Se il GIST rimane non resecabile è raccomandata la prosecuzione della terapia con Imatinib fino alla progressione [288].
Gli effetti collaterali più comuni che si riscontrano in corso di terapia con Imatinib sono edema (soprattutto periorbitale), astenia, diarrea, nausea, dolore addominale, dolore muscolo-scheletrico e rash cutaneo [288].
La dose iniziale di Imatinib è 400 mg/die fino a comparsa di progressione di malattia o intolleranza da parte del paziente.

In passato in caso di mancata risposta alla terapia con Imatinib era raccomandato l'aumento della dose ma è stato dimostrato come questa procedura non correli in modo statisticamente significativo con un aumento della sopravvivenza [307].
L'approccio standard ora è quello di somministrare 400 mg/die di Imatinib per i GIST in stadio avanzato aumentando la dose a 800 mg/die in caso di progressione o in caso di GIST con mutazione dell'esone 9 [308].
Il Sunitinib malato è un inibitore tirosin chinasico di seconda linea utilizzato nei pazienti con intolleranza o resistenza ad Imatinib. I target di questo farmaco come per l'imatinib sono c-KIT, PDGFRA e VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [304]. La terapia con Sunitinib può determinare la comparsa di diversi effetti avversi sia ematologici come neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia che non ematologici come diarrea, nausea, anoressia, disgeusia, astenia, alterazioni della pigmentazione cutanea e sindrome mani-piedi [31].
Regorafenib è un altro farmaco TKI approvato per la terapia di terza linea dei GIST in grado di agire, oltre che su KIT e PDGFRA, anche su VEGFR, RET, FGFR e BRAF [307].
Il Regorafenib trova indicazione nel caso del fallimento delle altre terapie definite come intolleranza o progressione in caso di terapia con Imatinib e sola progressione con Sunitib.
Gli effetti avversi più comuni di questo farmaco sono ipertensione, rash cutaneo, diarrea e sindrome mani-piedi.
Anche in caso di malattia avanzata può trovare giustificazione il ricorso alla chirurgia effettuata a scopo palliativo per ridurre i sintomi determinati dall'estensione della massa [221, 257, 309].
Per le metastasi peritoneali i tumori tendono ad esser più aderenti ai tessuti circostanti precludendo la possibilità di resezioni limitate come nella malattia primitiva [221]. Nel caso in cui vengano riscontrate metastasi intra-addominali potrebbero rendersi necessari interventi di omentectomia, stripping peritoneale, e resezione epatica [221]. La resezione delle metastasi peritoneali è spesso seguita da recidiva.
Le metastasi epatiche sono spesso diffuse ad entrambi i lobi precludendo la possibilità per epatectomie standard per ottenere la resezione completa.
Secondo le linee guida NCNN potrebbero in questo caso essere considerate terapie alternative come l'ablazione a radiofrequenza o anche il trapianto epatico, il ricorso a quest'ultimo non risulta però supportato da sufficienti studi [221, 310-313].

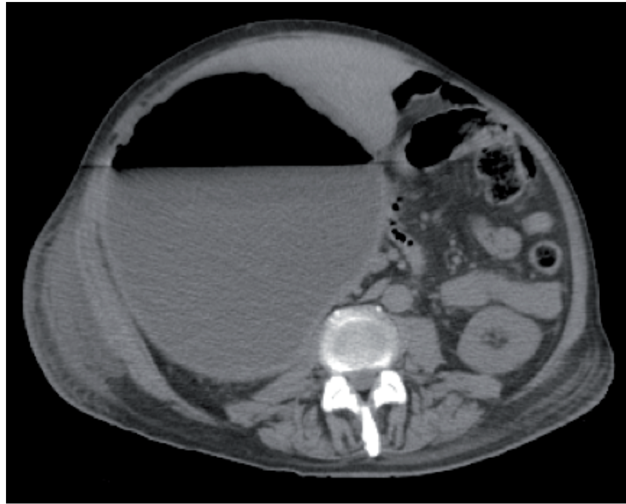


Figura 5. Colliquazione di una metastasi epatica dopo terapia con Imatinib

La risposta all'Imatinib di queste neoplasie si attesta intorno al 60-70% [314].
I criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), comunemente usati per valutare la risposta tumorale alla terapia medica [315], non sono sensibili nel caso dei GIST sottoposti a terapia molecolare perché considerano come unico parametro di valutazione la riduzione delle dimensioni tumorali *(tabella 7)*.
Choi et al. hanno pertanto proposto dei nuovi criteri *(tabella 8)*, che prendono in considerazione sia la densità che la dimensione del tumore e che risultano più sensibile e precisi nel valutare la risposta dei GIST alla terapia.
La risposta alla terapia si manifesta tipicamente con una riduzione della densità tumorale alla TC con mezzo di contrasto per la comparsa di necrosi o di fenomeni di degenerazione mixoide o cistica *(figura 5)*. La neoplasia diventa omogenea e ipodensa, e i vasi tumorali scompaiono [316, 317, 318].
Queste variazioni possono essere viste entro uno- due mesi dall'inizio della terapia nei GIST, con una buona risposta all'Imatinib e hanno un valore prognostico favorevole, anche in assenza di riduzione della massa tumorale [318].
Negli stadi iniziali della terapia infatti la riduzione della densità non va di pari passo con la riduzione delle dimensioni, in alcuni casi si può assistere anche ad un aumento delle dimensioni della massa, che può mimare una recidiva, a causa dello sviluppo di emorragia o degenerazione mixoide intratumorale.
Una riduzione della dimensione può non essere visibile prima di 6- 12 mesi dall'inizio della terapia [204, 316, 317, 318].
La TC è importante sia per valutare la presenza di malattia stabile che per identificare ogni segno di vera progressione del tumore che può essere il segnale dell'emergenza di resistenza clonale all'Imatinib. La progressione spesso si manifesta come un nuovo piccolo nodulo intratumorale, conferendo alla massa un aspetto di "nodulo nel nodulo" [319].

*CR**	Scomparsa di tutti i foci noti di malattia e assenza di nuove lesioni
*PR**	Riduzione di almeno il 30% delle dimensioni misurabili
*SD**	Dimensione della lesione che non rispetta i criteri precedenti
*PD**	Aumento dimensionale del 20%, comparsa di nuove lesioni

*CR= Risposta completa; *PR= Risposta parziale; *SD= Malattia stabile;
*PD= Malattia Progressiva

Tabella 7. *Criteri RECIST per la valutazione della risposta alla terapia*

*CR**	Scomparsa di tutti i foci noti di malattia e assenza di nuove lesioni
*PR**	Riduzione dimensionale del almeno il 10%, riduzione dell'enhancement contrastografico del 15% o più
*SD**	Dimensione e contrasto della lesione che non rispettano i criteri precedenti
*PD**	Riduzione dimensionale di almeno il 10% senza riduzione del contrasto, comparsa di nuove lesioni

Tabella 8. *Criteri Choi per la valutazione della risposta alla terapia*

ANALISI MUTAZIONALE

La caratterizzazione molecolare ha un importante ruolo per consentire l'ottimizzazione della terapia medica, considerando che in alcuni casi le neoplasie possono essere resistenti all'Imatinib. Recentemente è stato proposto anche un metodo, meno invasivo della biopsia tumorale, per evidenziare la presenza di mutazioni resistenti nel DNA dei GIST nel sangue circolante [321]. La resistenza può essere sia primitiva che secondaria [151, 323]. La resistenza primitiva interessa circa il 10% dei GIST ed è definita come l'evidenza di progressione clinica della malattia entro i primi 6 mesi dell'inizio della terapia con Imatinib ed è più comune nei pazienti che presentano mutazioni a carico dell'esone 9 (16%) del gene c-kit, dell'esone 18 di PDGFRA, in particolare la più comune di queste mutazioni (D842) conferisce una resistenza completa, o nei GIST Wild-Type (23%) [151, 323-332]. I GIST con mutazioni dell'eseone 11, nonostante mostrino una prognosi peggiore, sono caratterizzati da un'alta sensibilità all'Imatinib e solo nel 5% dei casi mostrano una resistenza primitiva al farmaco [151]. Il meccanismo molecolare con cui questi GIST siano primariamente resistenti all'Imatinib non è noto. La resistenza secondaria, che si sviluppa progressivamente dopo un'iniziale risposta alla terapia, è stata

correlata all'acquisizione di nuove mutazioni che si localizzano sempre negli esoni che codificano per il dominio tirosin chinasico e si verifica principalmente nei GIST con mutazioni a carico dell'esone 11 [325]. La comparsa di resistenza può manifestarsi in molteplici modalità con la crescita di un nodulo in una lesione pre-esistente e clinicamente quiescente, lo sviluppi di altre lesioni o la diffusione metastatica. Le nuove mutazioni non sono casuali, tendono ad interessare lo stesso gene e allele che mostra la mutazione primaria e agiscono andando a mutare la tasca di legame dell'ATP (V654A e T6071) o interferendo con l'accesso a questa tasca, attraverso modificazioni conformazionali nel loop di attivazione del dominio chinasico (D820 e N822K) [151, 323-329]. Un altro meccanismo meno frequente di resistenza secondaria è l'amplificazione genomica del recettore [151, 324]. Nel caso si sviluppi una resistenza secondaria le cellule neoplastiche sono ancora dipendenti da KIT o PDGFRA e questo è alla base della sperimentazione di nuove molecole, come Regorafenib, in grado di superare le resistenze acquisite e da utilizzare quindi nella terapia di terza linea [35, 36]. Mutazioni secondarie all'esone 14 (T670I) sono più aggressive, caratterizzate da precoci metastasi e più breve intervallo libero da malattia, rispetto a mutazioni di esone 13 o 17 dopo terapia prolungata con Imatinib [329]. È stato anche dimostrato come le mutazioni secondarie interessano in realtà solo i noduli che vanno incontro a progressione di malattia e sono un risultato dell'espansione clonale [326]. La resistenza all'Imatinib può essere superata aumentando la dose a 800 mg/dl o sostituendolo con il Sunitinib. Per quanto riguarda il Sunitib è altamente sensibile a a livello della tasca di legame dell'ATP (V654A) e alla mutazione gatekeeper che conferiscono resistenza all'Imatinib [327]. Alcune delle mutazioni che conferiscono resistenza all'Imatinib inclusa D816H/V sono resistenti anche al Sunitinib, molto efficace in tumori con mutazione all'esone 9 [329]. L'insorgenza di resistenze ai farmaci di seconda linea costituisce il razionale per lo sviluppo di ulteriori terapie alternative.

8. FOLLOW UP

Non esiste un protocollo di follow up ben definito per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per GIST. La stratificazione di rischio basata sulla conta mitotica, dimensione del tumore e sede può essere utile nella scelta della routine nella sorveglianza. Le linee guida ESMO propongono un follow up più stretto per i pazienti con GIST a rischio alto o intermedio che TC o RM di controllo addomino/pelvica ogni 3-6 mesi durante terapia adiuvante, ogni 3 mesi per 2 anni dalla sospensione della terapia adiuvante e quindi ogni 6 mesi per 5 anni e annualmente per altri 5 anni. Per tumori a basso rischio l'utilità di un follow up di routine non è nota, sono comunque raccomandate TC o RM di controllo ogni 6-12 mesi per 5 anni [257]. Tumori a rischio molto basso non richiedono un follow up di routine sempre però nell'ottica di un possibile seppur basso rischio di recidiva [221, 257].

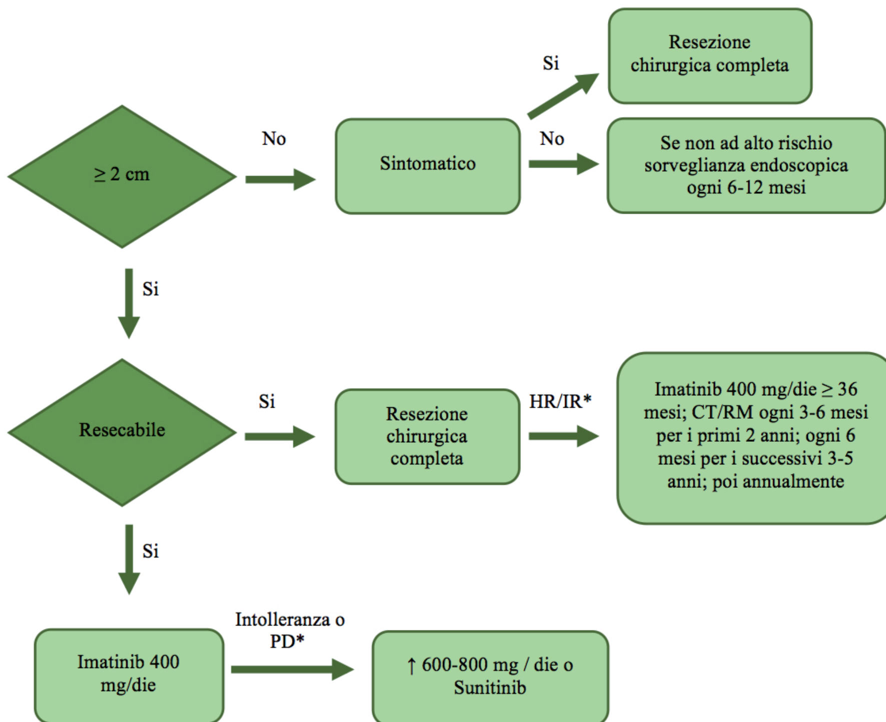


Figura 6. *Diagramma riassuntivo della gestione dei GIST (Iorio et al. [314])*
*PD= malattia progressiva; *HR/IR= alto rischio/ rischio intermedio

9. SCOPO DELLO STUDIO

La chirurgica rimane il Gold standard nella terapia della malattia primitiva non metastatica. L'obiettivo della gestione chirurgica dei GIST gastrici è quello di ottenere la resezione completa della neoplasia con margini microscopicamente negativi (R0), evitandone la rottura ed il sanguinamento per scongiurare il rischio di diffusione delle cellule neoplastiche.
I GIST non mostrano la tendenza a diffondere per via linfatica pertanto l'esecuzione di una linfoadenectomia sistematica non è necessaria [46, 264, 268, 271-273, 314]. La chirurgia tradizionale per i GIST gastrici prevede l'intervento a cielo aperto ma negli ultimi due decenni si è fatta strada la laparoscopia che ha portato tutta una serie di vantaggi già evidenti nell'immediato postoperatorio [330].
Alla luce di queste considerazioni lo scopo di questo studio è stato quello di stabilire la praticabilità e la sicurezza della chirurgia mininvasiva nel trattamento dei GIST gastrici e di paragonare l'approccio laparoscopico a quello laparotomico nella gestione di queste neoplasie.
Si è valutata l'ipotesi che i due diversi approcci siano del tutto paragonabili in termini di sicurezza e di radicalità oncologica e che, la laparoscopia, considerati i vantaggi connessi con questa modalità di approccio mininvasiva, possa diventare la tecnica di scelta nella terapia dei GIST gastrici.

10. PAZIENTI E METODI

PROTOCOLLO DI STUDIO

Nel nostro studio sono stati inclusi tutti i 28 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per GIST gastrico dal 2008 al 2014 presso l' U.O. di Clinica Chirurgica di Ancona. Sulla base della tecnica chirurgica utilizzata i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti sottoposti a intervento chirurgico per via laparoscopica (17) e pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto (11). La scelta terapeutica è stata eseguita con il consenso informato del paziente e le informazioni in esso contenute comprendevano il rischio di emorragia, deiscenza anastomotica e di conversione alla tecnica open per la laparoscopia. La durata dell'intervento chirurgico è stata valutata come l'intervallo di tempo intercorso tra la prima incisione e l'ultima medicazione.

Il pezzo operatorio è stato sottoposto ad esame anatomo-patologico per identificare lo stato dei margini, la presenza di eventuale coinvolgimento linfonodale, l'istotipo, la densità cellulare e il numero di mitosi. Dal punto di vista istologico i tumori sono stati classificati in tre categorie: a cellule fusate, epitelioidi o di istotipo misto. L'analisi immunoistochimica ha incluso la ricerca dell'espressione di CD117, CD34, actina del muscolo liscio (SMA), DOG1, desmina e proteina S100.

Sono stati identificati come GIST i tumori positivi per CD117 o CD34.

Per stimare il rischio di un comportamento aggressivo le neoplasie sono state suddivise in quattro gruppi (rischio molto basso, basso, intermedio e alto) sulla base delle dimensioni e della conta mitotica, secondo la classificazione NIH.

Per quanto riguarda il decorso post operatorio sono stati considerati il tempo di recupero della funzionalità intestinale, il tempo di rimozione del sondino nasogastrico, l'insorgenza di complicanze e la durata della degenza ospedaliera.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test t di Student per il confronto di dati parametrici e il test esatto di Fisher per il confronto delle variabili non parametriche.

I valori p sono stati considerati statisticamente significativi quando < 0.05.

La maggior parte dei pazienti ha eseguito indagini endoscopiche, TC e RM o PET preoperatoriamente. In due casi è stata effettuata una biopsia preoperatoria che ha consentito di avere diagnosi di certezza prima dell'intervento chirurgico.

L'età media era di 64.36 ± 12.15 anni per il gruppo di pazienti sottoposti a intervento a cielo aperto e di 60.88 ± 12.11 anni per i pazienti sottoposti ad intervento per via laparoscopica. Tra i due gruppi non è stata notata una differenza statisticamente significativa per età (p= 0.466) e sesso (p= 0.699).
Quindici pazienti (53.57%) erano sintomatici. Il sintomo più comune in entrambi i gruppi era la melena (21.43 %), seguita da anemia (17.8%) e dolore addominale (10.7%).
In un caso il paziente si presentava con massa addominale palpabile, dolore addominale e calo ponderale. In un paziente la forte anemizzazione, dovuta al sanguinamento del tumore e responsabile di ematemesi e melena, era sfociata in plurimi episodi sincopali.
In 13 pazienti (42.8%) il tumore era stato diagnosticato incidentalmente durante esami eseguiti per altri motivi *(tabella 11).*

11. TECNICA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA

La tecnica di scelta nel nostro gruppo di studio è stata la "wedge resection", in un solo caso in cui il tumore presentava una crescita endofitica a partenza dalla parete posteriore dello stomaco è stata eseguita una gastrotomia.
Il paziente è posizionato supino sul tavolo operatorio con braccia addotte e in leggero anti-Trendelenburg per allontanare la matassa intestinale dal campo operatorio.
Il monitor è laterale alla sinistra del paziente, il primo operatore si posiziona alla destra del paziente, il secondo operatore alla sinistra del paziente e l'operatore con la telecamera alla sinistra del primo.
La prima incisione trasversale è effettuata a livello sovra o sotto ombelicale ed è seguita dall'induzione di pneumoperitoneo fino al raggiungimento di una pressione di 12-14 mmHg, secondo tecnica di Hasson, che prevede l'introduzione di un trocar a punta smussa nella minilaparotomia ombelicale. L'ottica è inserita nel trocar ombelicale e successivamente vengono posizionati sotto visione altri 3 o 4 trocars, di dimensioni comprese tra i 5 e i 10 mm per consentire l'introduzione degli strumenti laparoscopici *(figura 7)*.

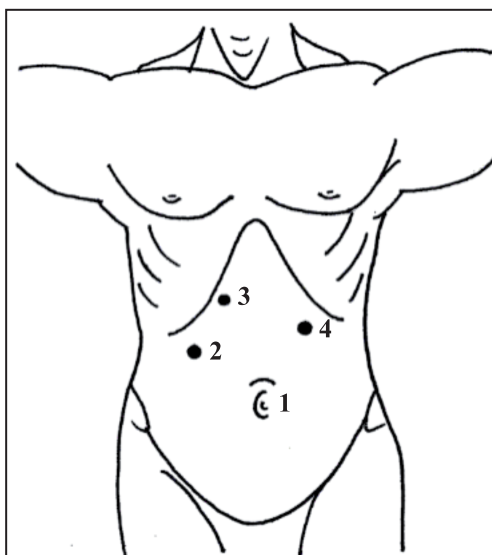


Figura 7. *Posizione dei trocar*

Prima di procedere con la resezione si effettua un'accurata esplorazione della cavità addominale per escludere la presenza di metastasi epatiche o peritoneali.
È molto importante evitare la rottura del tumore perché è associata ad alto rischio di recidive e a prognosi sfavorevole, anche nei piccoli GIST con bassa conta mitotica, per cui le neoplasie devono essere maneggiate delicatamente.
La tecnica di resezione varia a seconda della sede e delle dimensioni della neoplasia. Nel caso di tumori a crescita esofitica *(figura 8)* a partenza dalla parete anteriore dello stomaco la "wedge resection" è stata effettuata con l'ausilio di

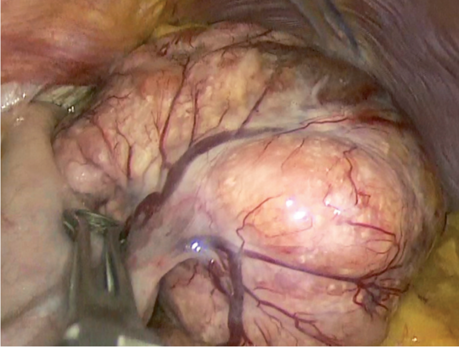


***Figura 8**. Voluminoso GIST peduncolato a partenza dalla grande curvatura dello stomaco*

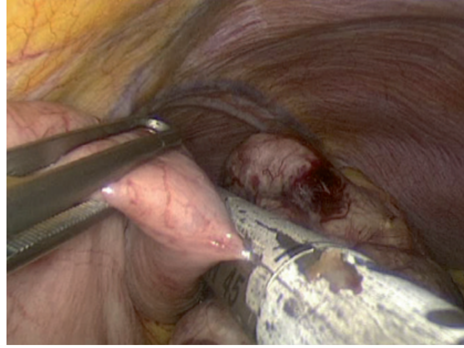


***Figura 9.** GIST a crescita esofitica resecato con suturatrice lineare "taglia e cuci" posizionata a livello del peduncolo.*

suturatrici meccaniche lineari "taglia e cuci", sollevando la lesione con una pinza ad anello posizionata a livello del tessuto sano e mantenendo un sufficiente margine libero, previa accurata emostasi e scollamento di eventuali aderenze (*figura 9*). Per evitare stenosi la suturatrice dovrebbe essere perpendicolare all'asse lungo dello stomaco.

Le lesioni localizzate a livello della grande curva richiedono l'apertura del legamento gastrocolico tramite strumento a radiofrequenza e la mobilizzazione dello stomaco. Anche nel caso in cui la sede del tumore sia la piccola curva lo stomaco viene mobilizzato con apertura della retrocavità degli epiploon.

La presenza di lesioni intramurali ha richiesto in due occasioni l'esecuzione di un'ecografia intra- operatoria che ha consentito di localizzare correttamente la sede della neoplasia e posizionare in modo corretto le suturatrici lineari che hanno consentito di asportare un cuneo di parete gastrica contenente la lesione (*figura 10*).

In un caso in cui la lesione mostrava una crescita endofitica a partenza dalla parete posteriore dello stomaco e si è preferito adottare un approccio trans gastrico effettuando una gastrotomia con apertura della parete anteriore dello stomaco seguita dall'esplorazione della cavità gastrica e resezione a tutto spessore della lesione tramite suturatrice lineare. In un altro caso in cui la lesione era localizzata sulla piccola curva dello stomaco e difficilmente raggiungibile è stata praticata una minilaparotomia sottoxifoidea seguita dall'estrazione della parte di stomaco interessata dalla lesione e resezione a cuneo della parete gastrica.

La localizzazione posteriore determina maggiori difficoltà tecniche. In questo caso è necessario guadagnare l'accesso alla retrocavità degli epiploon tramite

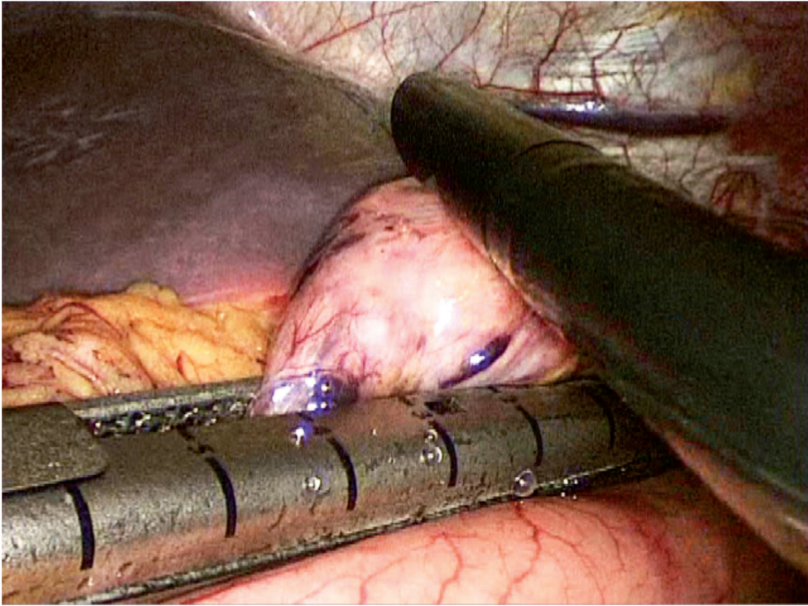


Figura 10. *GIST intramurale della parete posteriore del corpo gastrico individuato mediante l'esecuzione di ecografia intraoperatoria.*

apertura del legamento gastrocolico e sollevamento della grande curvatura dello stomaco per esporne la parete posteriore.
Tuttavia la lesione può non essere facilmente localizzata.
In due dei tre casi di conversione la lesione presentava una posizione posteriore a crescita intramurale e la sua mancata individuazione con la tecnica laparoscopica ha imposto il passaggio alla chirurgia aperta. Nell'altro caso di conversione la presenza di una grossolana lesione con estese aderenze omentali non consentiva la sua resezione laparoscopica senza una morbidità accettabile per il paziente. Durante l'intervento chirurgico deve essere evitata la rottura del tumore e anche l'estrazione è sempre stata effettuata in maniera protetta tramite l'impiego di endobag, allargando se necessario la minilaparotomia ombelicale.

12. TECNICA CHIRURGICA LAPAROTOMICA

Nel gruppo di pazienti sottoposti a intervento a cielo aperto sono state adottate diverse procedure chirurgiche che comprendevano la resezione gastrica atipica (5), la gastrotomia anteriore (1), gastroresezioni tipo Billroth I (3) e Billroth II (2).
In tutti i casi il paziente è posizionato supino sul tavolo operatorio, con braccia addotte, in posizione di leggero anti-Trendelenburg.
Il primo operatore è alla destra del paziente, l'aiuto dalla parte opposta.
La presenza di un GIST gastrico costituisce una delle indicazioni per effettuare una resezione gastrica atipica o "wedge resection", che in modo analogo alla tecnica laparoscopica, prevede l'asportazione della porzione di parete gastrica contenente la lesione tramite l'ausilio di bisturi elettrico o di suturatrici meccaniche lineari e previa accurata emostasi.
I tumori di più grandi dimensioni o localizzati in sedi anatomiche difficilmente accessibili hanno necessitato di resezioni più ampie.
Nella gastroresezione secondo Billroth I i primi quattro tempi dell'atto chirurgico consistono nell'apertura della cavità addominale con incisione sottocostale bilaterale, nella scheletrizzazione dello stomaco e nella resezione dello stomaco. Una volta guadagnato l'accesso alla cavità addominale si procede con attenta revisione della superficie peritoneale e del fegato per escludere la possibilità di metastasi.
Quindi si sezionano il legamento gastrocolico e i vasi gastroepiploci di destra che vengono chiusi fino al punto di Van Goetem, con legature trasfisse non riassorbibili e sezionati con emostasi ottenuta tramite strumento a radiofrequenza. Si passa quindi alla piccola curvatura che viene mobilizzata con l'apertura del legamento gastroepatico in zona avascolare. Si isola il duodeno postpilorico e si sezionano l'arteria gastrica destra e il ramo discendente della gastrica sinistra. Si procede alla resezione del duodeno con bisturi a lama previo posizionamento di un "rastrello" al di sotto del piloro. Due aghi retti, precedentemente lubrificati, vengono fatti passare nel rastrello e si confeziona una "borsa di tabacco" entro la quale è posizionata la testina di raccordo della suturatrice meccanica dopo aspirazione dei secreti biliari e duodenali.
Previa emostasi dei vasi della sottomucosa, si procede alla sezione dello stomaco con suturatrice meccanica lineare. Al tempo demolitivo fa seguito la

ricostruzione della continuità intestinale. L'anastomosi gastroduodenale viene effettuata tramite l'ausilio di una suturatrice meccanica che viene raccordato alla testina precedentemente posizionata sul duodeno. Si provvede quindi ad assicurare la protezione dell'anastomosi protetta con punti a sopraggitto.
Nei casi in cui è stata effettuata una Billroth II, si è preferito effettuare una gastroenteroanastomosi transmesocolica orale parziale seguita da ricostruzione co ad Y secondo Roux isoperistaltica.
I primi tre tempi prevedono l'apertura e l'ispezione accurata della cavità addominale, e la scheletrizzazione dello stomaco.
Quindi si procede alla sezione del duodeno e dello stomaco. Lo stomaco viene ribattuto in alto e a sinistra, si solleva il colon trasverso mettendo in tensione il mesocolon. Si ricerca una zona avascolare di quest'ultimo, più frequentemente a sinistra dell'arteria colica media, si incide il mesocolon per una lunghezza di 8 cm, facendo attenzione a non ledere le arcate vascolari, si apre una breccia attraverso la quale si porta sul piano sovramesocolico le prima ansa digiunale. Per localizzare la prima ansa digiunale si prende come riferimento il legamento di Treitz, questa infatti è fissa a questo legamento e oppone resistenza alla trazione.
L'utilizzazione del montaggio con ansa ad Y secondo Roux dopo resezione gastrica risponde al principio di ricostruire la continuità intestinale ed evitare ogni contatto dei succhi bilio-pancreatici con la mucosa gastrica e quindi il rischio di gastrite alcalina. Dopo aver localizzato la prima e la seconda ansa digiunale si procede con la sezione del mesentere in corrispondenza della 2° arcata vascolare o anche della 3° arcata qualora il mesentere si presenti retratto. Si sezionano a questo livello le arcate vascolari di 2° e 3° ordine e quindi si seziona l'intestino ad una distanza conveniente dal legamento di Treitz.
L'ansa distale precedentemente sezionata viene trasferita nella loggia sopramesocolica attraverso la breccia del mesocolon ed è pronta per l'anastomosi. L'ansa digiunale viene presentata alla trancia gastrica per l'anastomosi che verrà eseguita in senso terminale per lo stomaco e laterale per il digiuno. Si chiude con due strati di sutura o con borsa di tabacco l'estremità dell'ansa digiunale e si rinforza l'anastomosi con punti a sopraggitto.
Il sondino naso-gastrico viene fatto pervenire nell'ansa digiunale per detendere sia lo stomaco che l'ansa digiunale.
Dopo aver effettuato l'anastomosi gastro digiunale si procede al confezionamento dell'anastomosi entero-enterica al piede dell'ansa autonomizzata che va praticata a una distanza di 60-70 cm dalla bocca anastomotica gastro-digiu-

nale. L'anastomosi è corretta quando l'ansa prossimale che giunge dal Treitz è posta a sinistra dell'ansa ascendente senza fare torsioni. Si sutura quindi a punti staccati il mesentere dell'ansa che giunge dal Treitz al mesentere dell'ansa trasposta, riducendo o eliminando la breccia.
Nell'unico caso di lesione localizzata in regione cardiale, a livello della parete posteriore dello stomaco, con crescita intraluminale, si è preferito eseguire una gastrotomia anteriore. In seguito all'apertura del legamento gastrocolico e alla scheletrizzazione della gande curvatura fino al cardias è stata eseguita un'incisione della parete gastrica anteriore che ha consentito l'individuazione della lesione in sede iuxtacardiale e la sua enucleazione a tutto spessore con risparmio della sierosa. Quindi è stato posizionato il sondino naso-gastrico in corrispondenza della tomia. La ricostruzione della parete è stata effettuata in duplice strato, con un primo strato corrispondente alla sutura muco-mucoso introflettente e un secondo strato siero-sieroso a punti staccati in materiale riassorbibile a lungo termine [331].
In un caso in cui si è optato per la conversione a cielo aperto è stato necessario eseguire una gastrectomia subtotale, che consiste in una più ampia exeresi gastrica in cui si conserva solo il cardias e una limitata zona di fondo, seguita dalla ricostruzione con ansa ad Y secondo Roux.

13. RISULTATI

In entrambi i gruppi la resezione è stata definita completa (R0) eccetto in un caso nel gruppo sottoposto a resezione laparoscopica dove il margine retratto non si prestava ad adeguato studio anatomo-patologico.
In nessun caso si è assistito a rottura del tumore o ad altre complicanze intraoperatorie. In 3 pazienti (17.64%) è stato necessario convertire l'intervento a cielo aperto a causa di difficoltà tecniche connesse con la sede o le dimensioni del tumore che rendevano impraticabile la chirurgia laparoscopica senza esporre il paziente ad eccessiva morbidità.
Nel gruppo a cielo aperto le procedure chirurgiche adottate includevano la resezione atipica, la gastrotomia e la gastrectomia totale o subtotale.
La durata dell'intervento chirurgico è stata significativamente inferiore (p= 0.0173) nel gruppo sottoposto a laparoscopia (82.4 ± 30.52 minuti), rispetto a quello a cielo aperto (117.72 ± 37.10). Le perdite ematiche non sono risultate differire in maniera significativa (p= 0.173) *(tabella 12)*.
Il sondino nasogastrico è stato rimosso più precocemente nel gruppo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico laparoscopico (2.17 ± 1.91, p= 0.045), e sempre in questi pazienti è stata reintrodotta più precocemente l'alimentazione per os (3.35 ± 1.61 /p= 0.001).
Non ci sono state complicanze post-operatorie nel gruppo sottoposto a laparoscopia, mentre nel gruppo open 2 pazienti (10.7%) hanno necessitato della trasfusione di emazie concentrate a causa dell'anemizzazione provocata dal sanguinamento a nappo a livello dell'anastomosi.
Uno dei pazienti che ha necessitato della conversione alla tecnica open è stato sottoposto ad un nuovo ricovero per episodi di iperpiressia e gli esami strumentali eseguiti hanno evidenziato la presenza di versamento peri anastomotico *(tabella 13)*.
Nessuno dei pazienti è stato sottoposto a terapia con farmaci biologici prima e dopo l'intervento chirurgico e la diagnosi di certezza è stata per lo più postoperatoria. La dimensione media di tutti i GIST era di 4.75 ± 4.1.
La dimensione media, che non differiva significativamente tra i due gruppi (p= 0.200), era nel gruppo sottoposto a intervento a cielo aperto di 6.29 ± 5.76 e nel gruppo di pazienti sottoposti a intervento per via laparoscopica di 3.7 ± 1.7.

Nel 67.85% delle neoplasie le mitosi erano <5 per 50 campi ad alto ingrandimento (HPF), nel 25 % dei casi il numero era compreso tra 5 e 10 per 50 HPF, e due soli pazienti (7.14%) avevano neoplasie con più di 10 mitosi per 50 HPF. Secondo i criteri di Fletcher 5 tumori (17.8%) potevano essere classificati come a rischio molto basso, 16 (57.14%) a basso rischio, 4 (14.28%) a rischio intermedio e 2 (7.1%) a rischio alto di recidiva. Da un punto di vista istologico 17 (60.71%) tumori mostravano un istotipo a cellule fusate, 5 (17.8%) erano di tipo epitelioide e 6 (21.43%) di tipo misto.

Non è stata notata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il numero di mitosi (p=0.265) né per la classe di rischio secondo la classificazione di Fletcher (p=0.998), comunque in più del 50% dei casi i tumori erano a rischio basso o molto basso.

Non esiste un protocollo di follow up ben definito per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per GIST *(tabella 14)*.

L'entità delle mitosi influenza la velocità con cui si manifestano le metastasi.

La stratificazione di rischio basata sulla conta mitotica, dimensione del tumore e sede può essere utile nella scelta della routine nella sorveglianza.

I tumori ad alto rischio mostrano una recidiva in 1-2 anni, quelli a basso rischio recidivano più tardivamente.

Il follow up, eseguito dai nostri pazienti con TC o RM ed esame endoscopico a cadenza annuale (media 51.98 mesi), non ha evidenziato recidive di malattia e insorgenza di metastasi in nessuno dei due gruppi.

14. DISCUSSIONE

La chirurgia tradizionale dei GIST gastrici prevede l'intervento a cielo aperto, ma nell'ultimo decennio sono approdate tecniche meno invasive, nella fattispecie nel trattamento dei GIST si è fatta strada la laparoscopia.
Lukaszczyk *et al.* per primi, nel 1992 [332], seguiti da numerosi altri autori, hanno dimostrato come la tecnica laparoscopica sia ottimale per ottenere una resezione completa dei GIST gastrici *(tabella 9)*.
La tecnica laparoscopica è facilitata dal fatto che questi tumori insorti a livello gastrico risultano spesso facilmente identificabili in virtù della loro crescita prevalentemente esofitica e dalla loro scarsa tendenza ad infiltrare le strutture adiacenti che consente di limitare l'entità della resezione [203].
A guidare la chirurgia laparoscopica sono gli stessi principi di radicalità oncologica validi per la chirurgia open (margini microscopici negativi, R0), evitando la rottura del tumore e risparmiando la funzionalità d'organo.
Tuttavia l'avvento della laparoscopia è stato accompagnato da diverse controversie riguardanti la gestione di tumori di dimensioni superiori a 2 cm [333], il trattamento di tumori intramurali sottomucosi e la resezione di tumori localizzati a livello della giunzione gastroesofagea, pilorica e nella parete posteriore dell'antro gastrico.
Nelle linee guida NCNN del 2004 [334] e nelle linee guida ESMO [335], il ricorso alla laparoscopia era limitato alle neoplasie di dimensioni inferiori a 2 cm. Le motivazioni alla base di queste restrizioni risiedevano nel fatto che la laparoscopia, soprattutto se eseguita da chirurghi che non siano in possesso di una vasta esperienza in questo campo, esponeva ad un maggior rischio di rottura del tumore e di disseminazione della cellule neoplastiche.
Diversi studi successivi [341, 345, 352, 353] dimostrarono tuttavia l'applicabilità della chirurgia laparoscopica anche per tumori di dimensioni superiori portando, nel 2007, alla formulazione di nuove raccomandazioni NCNN [351].
La laparoscopia oggi è raccomandata per tumori di dimensioni fino a 5 cm, con ricorso a laparoscopia assistita per neoplasie di maggiori dimensioni (>5 cm).
Il limite dimensionale imposto alla laparoscopia trova la sua spiegazione nel fatto che i tumori di dimensioni superiori sono maggiormente vascolarizzati e più fragili per la presenza di una cospicua componente necrotica e spesso han-

no una maggiore probabilità di essere adesi alle strutture adiacenti richiedendo il ricorso ad una resezione più estesa [264].
Altro limite della chirurgia laparoscopica è rappresentato dalla sede del tumore. Nel caso di tumori situati a livello della giunzione gastroesofagea e pilorica l'utilizzo delle suturatrici meccaniche si associa ad un alto rischio di stenosi. In queste situazioni il ricorso alla chirurgia a cielo aperto è considerato preferibile.
Non esistono comunque delle vere e proprie linee guida che indirizzino verso la scelta dell'una o dell'altra modalità d'intervento e gli studi che si sono succeduti nel tempo hanno dimostrato come anche le dimensioni e la sede costituiscano delle controindicazioni del tutto relative alla chirurgia laparoscopica [354].
Inoltre lo sviluppo nel tempo di nuovi strumenti e di nuove tecniche chirurgiche hanno contribuito a rendere la laparoscopia una valida opzione terapeutica per i GIST gastrici anche alla luce del fatto che i risultati a lungo termine sono sovrapponibili a quelli della chirurgia a cielo aperto in termini di sopravvivenza e recidiva di malattia *(tabella 9)*. A questa osservazione vanno aggiunti tutti i vantaggi della chirurgia laparoscopica. Tale tecnica consente di avere una visione magnificata del campo operatorio, si associa ad un minore trauma tissutale e ad un'incisione cutanea di dimensioni inferiori, cosa che si riflette nel postoperatorio nella riduzione del dolore, nella riduzione dell'incidenza delle infezioni e di altre complicanze come i laparoceli a livello della ferita chirurgica. Con la laparoscopia si assiste inoltre ad un precoce recupero della funzionalità intestinale e alla riduzione della degenza ospedaliera [330, 337-350].
Le critiche che sono mosse a questa tecnica riguardano gli alti costi e la necessità di notevole esperienza del chirurgo per affrontare questa chirurgia altamente specialistica.
Il nostro studio si pone sulla scia degli altri studi dimostrando come la chirurgia laparoscopica costituisca una valida opzione terapeutica per quanto riguarda i GIST gastrici *(tabella 10)*.
Nella nostra serie i pazienti sottoposti sia ad intervento sa a cielo aperto che per via laparoscopica non differivano per età, sesso e manifestazioni cliniche.
Anche le variabili patologiche quali istotipo, conta mitotica e classe di rischio secondo i criteri di Fletcher non sono risultate significativamente diverse tra i due gruppi.
Variabili come la dimensione e la sede sono state talvolta importanti per guidare la scelta dell'intervento a cielo aperto, ma non sono comunque risultate statisticamente diverse tra i due gruppi.

Tabella 9. *Principali studi riguardanti la resezione dei GIST in laparoscopia dal 2000 (modificata da Fernández [325])*

Autore	*Anno*	*N*	*Gastrici (%)*	*R1 (%)**	*Dim(cm)*	*Deg(gg)*	*Mon(m)**	*DFS-S%5aa**
Hindmarsh [332]	2005	22	100	0	4,7	4,6	61	100-100
Iwahashi [333]	2006	22	100	0	<5	/	32	82-82
Lai [334]	2006	28	100	3.5	3.4± 3.6	6.7±1.8	43	100-100
Novinsky [335]	2006	46	100	0	4.4+2 (1-8.5)	3.8±1.6	36	92-96
Otani [336]	2006	38	100	/	4.25 (1.8–15)	7.2	53	96-100
Nguyen [337]	2006	43	67	/	4.6 (0.4-11.5)	/	/	/
Basu [338]	2007	21	76	0	5.5 (1-25)	7	24(6-75)	/- 81
Choi [339]	2007	23	100	0	4.3	5.2± 2.3	61	100-100
Huguet [340]	2008	33	100	6	3.9 (0.5-1.5)	3 (1-40)	13	100-100
Tabrizian [341]	2008	76	72	/	3.5 (0.4-8.5)	6 (1-40)	41	66-89
Catena [342]	2008	21	100	0	4.5 ± 2 (1-8.5)	4.8± 1.6(1-7)	35	100-100
Nakamori [343]	2008	56	100	0	5.1 ± 3 (1-15)	6.6±0,5	37	82-96
Sexton [344]	2008	63	100	1,5	3.8 ± 1.8 (0.4–9)	3.9±1.6	15	95-98
Wilhelm [345]	2008	93	100	0	2.6 (0.3-6.5)	7.5(2-19)	39.5(2-99)	99-99
De Vogelaere [325]	2012	31	100	3,2	4.4 (0.4–11)	8.5 ± 3	64.0	100-100

*R1%= resezione R1, margini positivi
*Dim(cm)= Dimensioni (centimetri)
*Deg(gg)= Degenza (giorni)
*DSF-S %5aa= Periodo libero da malattia-sopravvivenza a 5 anni

Tabella 10. *Studi di confronto tra la tecnica laparoscopica e a cielo aperto per i GIST gastrici (modificata da De Vogelaere [362])*

Autore (aa*) PR* GS*	Caratteristiche	Gruppo LAP	Gruppo OP
Matthews[355] (2002) 1994-2000 N tot: 33	Pazienti (n)	21	12
	Età (anni)	53.9 (28-73)	50.5 (36-64)
	Dimensioni (cm)	4.5 (1.7-2)	4.9 (1.0-6.5)
	Durata intervento (min)	169 (65-300)	160 (55-220)
	Durata degenza	3.8 (2-7)	6.2 (3-9)
	Complicazioni (n/ %)	2/21 (9%)	1/12 (8%)
	Follow up (mesi)	20	18
	Recidiva (n/%)	1/21 (4%)	1/12 (8.3%)
Pitsinis [356] (2007) 2004-2005 N tot: 13	Pazienti (n)	6	7
	Età (anni)	68 (63–84)	70 (31–74)
	Dimensioni (cm)	5	115
	Durata intervento (min)	110 (90–120)	135 (90–270)
	Durata degenza	4 (3-8)	11 (8–30)
	Complicazioni (n/ %)	0	1/7 (14.2 %)
	Follow up (mesi)	nr	nr
	Recidiva (n/%)	0	0
Nishimura[357] (2007) 1993-2004 N tot: 67	Pazienti (n)	28	39
	Età (anni)	62 (18–86)	63 (21–77)
	Dimensioni (cm)	3.8 (0.8–7.3)	4.2 (2 7)
	Durata intervento (min)	136	115
	Durata degenza	nr	nr
	Complicazioni (n/ %)	nr	nr
	Follow up (mesi)	18.9 (2.6–96.4)	31.3 (4.4–121.9)
	Recidiva (n/%)	1/28 (3.6 %)	4/39 (10.3 %)

Silberhumer[358] (2009) 1998-2006 N tot: 63	Pazienti (n)	22	41
	Età (anni)	61.3 ± 9.3	62.5 ± 16.1
	Dimensioni (cm)	3.5 ± 1.4	5.8 ± 4.0
	Durata intervento (min)	nr	nr
	Durata degenza	7.8 ± 3.1	12.8 ± 5.0
	Complicazioni (n/ %)	0	3/41 (7.3 %)
	Follow up (mesi)	30 ± 20	41 ± 31
	Recidiva (n/%)	0	4/41 (9.6 %)
Goh [359] (2010) 2007-2008 N tot: 53	Pazienti (n)	14	39
	Età (anni)	62 (35–80)	63 (33–88)
	Dimensioni (cm)	3.1 (0.7–6.5)	4.5 (1.5–6.5)
	Durata intervento (min)	150 (95–185)	95 (25–195)
	Durata degenza	4.5 (2–8)	6 (3–17)
	Complicazioni (n/ %)	0	3 (7.7 %)
	Follow up (mesi)	8 (3–60)	21 (2–72)
	Recidiva (n/%)	0	2 (6.7 %)
Karakousis[360] (2011) 1998-2009 N tot: 155	Pazienti (n)	40	82
	Età (anni)	67 (36–86)	70 (29–90)
	Dimensioni (cm)	3.6 (0.7–7.8)	4.3 (2.0–9.0)
	Durata intervento (min)	96	89
	Durata degenza	4	7
	Complicazioni (n/ %)	6 (14 %)	10 (25 %)
	Follow up (mesi)	28 (0.3–70)	43 (0,1–139)
	Recidiva (n/%)	1/40 (2.5 %)	1/82 (1.2%)
Melstrom[361] (2011) 1999-2008 N tot:46	Pazienti (n)	17	29
	Età (anni)	62	60
	Dimensioni (cm)	4.27	6,39
	Durata intervento (min)	135	157,4
	Durata degenza	2.68	6.25
	Complicazioni (n/ %)	2/17 (11.8 %)	4/29 (13.8%)
	Follow up (mesi)	32	59
	Recidiva (n/%)	0	4/29 (13.8 %)

De Vogealere[362] (2012) 1997-2001 N tot: 53	Pazienti (n)	37	16
	Età (anni)	63.7 (32–83)	60
	Dimensioni (cm)	5 (1–11)	4.5 (1-25)
	Durata intervento (min)	45 (30–120)	132.5 (120-300)
	Durata degenza	7.0 (3–20)	14.0 (6-45)
	Complicazioni (n/ %)	1/37 (2.7 %)	1716 (18.9%)
	Follow up (mesi)	83 (2–163)	71 (0.3–199)
	Recidiva (n/%)	0	6/16 (37.5 %)
Zhen-Bo Shu[363] (2013) 2010-2012 N tot: 36	Pazienti (n)	15	21
	Età (anni)	54.21±8.91	52.37 ± 10.13
	Dimensioni (cm)	3.8±3.7	4,5±2.1
	Durata intervento (min)	147.8±59.3	139.2±62.1
	Durata degenza	7.6±2.5	11.3±3.7
	Complicazioni (n %)	0	0
	Follow up (mesi)	nr	Nr
	Recidiva (n/%)	nr	Nr

Nel nostro studio sono stati sottoposti a “wedge resection” laparoscopica tumori di dimensioni fino a 7.5 cm. Anche la sede non è risultata discriminante tra le due tecniche essendo stati sottoposti a laparoscopia anche tumori in sede cardiale e pilorica, anche in questo caso ricorrendo alla chirurgia open quando non vi fossero sufficienti margini di sicurezza per applicare la chirurgia laparoscopica.
L’assenza di complicanze intra e post operatorie e di recidive di malattia osservata nella coorte di studio sottolinea come la laparoscopia possa essere considerata sicura ed efficace nel trattamento dei GIST gastrici in termini di radicalità oncologica al pari della chirurgia open.
A questa osservazione vanno aggiunti tutti i vantaggi che della tecnica laparoscopica che si riflettono già nell’immediato postoperatorio nel più precoce recupero della funzionalità intestinale, nella riduzione del tempo di permanenza del sondino naso-gastrico e nella riduzione del periodo di degenza, tutte variabili risultate significativamente diverse.
Nonostante l’esiguità del campione i risultati riflettono quelli ottenuti in altri studi di confronto tra le due tecniche. In tre pazienti è stato necessario convertire l’intervento a cielo aperto.
Il tasso di conversione del 17% riflette i risultati di altre serie (25%) [357].

15. CONCLUSIONI

Come confermato anche dalla review delle pubblicazioni ad oggi disponibili *(tabella 10)* l'approccio laparoscopico nel trattamento chirurgico dei GIST gastrici è sicuro ed efficace, del tutto paragonabile all'approccio laparotomico in termini di radicalità oncologica.
Con queste premesse, considerando i vantaggi connessi con la chirurgia laparoscopica, un approccio minimamente invasivo come quello che consente tale metodica dovrebbe la procedura di scelta in caso di tumori di piccole e medie dimensioni, riservando la chirurga a cielo aperto, ai casi in cui, per dimensioni o sede della neoplasia, la laparoscopia non risulti praticabile.
Tali tecniche devono comunque essere applicate in centri specializzati dove si pratica la laparoscopia avanzata e il chirurgo deve avere una provata esperienza in tali metodiche.
Il nostro studio presenta comunque delle limitazioni che sono determinate dalla sua natura retrospettiva e dall'esiguità del campione analizzato.

16. TABELLE E GRAFICI

Tabella 11. *Caratteristiche dei pazienti*

Variabili	Gruppo di studio	LAP*	OP*	p
	(n=28)	(n=17)	(n=11)	
Sesso				1.000
Maschio	14/28 (50%)	8/17 (47.05%)	6/11 (54.54%)	
Femmina	14/28 (50%)	9/17 (52.94%)	5/11 (45.45%)	
Età all'intervento				0.466
Media ± DS	61.53± 12.63	60.88± 12.11	64.36±12.15	
Mediana(1°- 3°)*	64 (56.25-68.5)	62 (58-65)	65 (58-69)	
GIST incidentali	13/28 (46.42%)	8/17 (47.5%)	5/11 (45.45%)	0.935
GIST sintomatici	15/28 (53.57%)	9/17(52.94%)	6/11(54.54%)	
Melena	6/28(21.43%)	3/17	3/11	
Anemia	5/28(17.8%)	4/17	1/11	
Dolore addominale	4/28(10.7%)	1/17	3/11	
Massa addominale	1/28	0	1/11	
Pirosi	3/28	3/17	0	
Ematemesi	1/28	1/17	0	
Disfagia	1/28	1/17	0	
Vomito	1/28	1/17	1/11	
Sincope	1/28	1/28	0	

*LAP= pazienti sottoposti ad intervento il laparoscopia
* OP= pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto
*(1°-3°)= primo e terzo quartile

Tabella 12. *Caratteristiche dell'intervento chirurgico*

Variabili	Gruppo di studio	LAP*	OP*	p
	(n=28)	(n=17)	(n=11)	
Durata				0.0173
Media ± DS	96.42±36.96	82.4 ±30.52	117.72± 37.10	
Mediana (1°-3°)	95(73.75-116.25)	90 (55-105)	115 (90-145)	
CI*	0/28	0	0	1.000
Perdite ematiche				0.173
Media	75.92±232.61	3.35±68.33	150±68.33	
Sede				0.758
Fondo	2/28 (7.14%)	2/17(11.76%)	0	
Corpo	9/28(32.14%)	4/17(23.53%)	5/11 (45.45%)	
Antro	4/28(14.28%)	2/17(11.76%)	2/11(18.18%)	
Cardias	2/28(7.14%)	1/17(5.88%)	1/11(9.09%)	
Piloro	2/28(7.14%)	1/17(5.88%)	1/11(9.09%)	
Grande curva	4/28(14.28%)	2/17(11.76%)	2/11(18.18%)	
Piccola curva	5/28(17.86%)	5/17(29.41%)	0	

*LAP= pazienti sottoposti ad intervento in laparoscopia
*OP= pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto
*CI=complicanze intra operatorie

Tabella 13. *Decorso postoperatorio*

Variabili	**Gruppo di studio**	**LAP***	**OP***	**p**
	(n=28)	(n=17)	(n=11)	
CP*	2/28 (7.14%)	0	2/11 (18.18%)	
Permanenza SNG				0.045
Media ± DS	2.75 ± 1.94	2.17 ± 1.91	3.63 ± 1.69	
Mediana (1°-3°)	3 (1.75-4)	2 (0-3)	3 (2.5-4.5)	
Canalizzazione ai gas				0.012
Media ± DS	3.46 ± 1.31	3 ± 1.32	4.18 ± 0.98	
Mediana (1°-3°)	3.5 (3-4)	3 (3-4)	4 (3.5-5)	
Rialimentazione				0.001
Media ± DS	4.07 ± 1.67	3.35 ± 1.61	5.18 ± 1.08	
Mediana (1°-3°)	4.5 (3-5)	3 (2-5)	5 (5-6)	
Durata Degenza				0.014
Media ± DS	7.71 ± 2.15	7 ± 2.32	8.82 ± 3.32	
Mediana (1°-3°)	8 (6-9.25)	7 (6-9)	9 (8.5-10)	
Follow up				
Media (mesi) ± DS	51.98 ± 35.68	49.47 ± 38.11	55.72 ± 32.97	
Recidive	0	0	0	

*LAP= pazienti sottoposti ad intervento in laparoscopia
*OP= pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto
* CP= complicanze post-operatorie

Tabella 14. *Variabili anatomopatologiche delle neoplasie*

Variabili	Gruppo di studio	LAP*	OP*	p
	(n=28)	(n=17)	(n=11)	
Dimensioni (cm)				0.200
Media ± DS	4.75 ± 4.1	3.7 ±1.7	6.29 ±5.76	
Mediana (1°-3°)	4(3-5)	3.5 (3-4)	4.5 (3.75-5.75)	
N mitosi (50 HPF)				0.265
<5	19/28 (67.85%)	12/17 (70.3%)	7/11 (63.63%)	
5-10	7/28 (25%)	4/17 (23.5%)	3/11 (27.27%)	
>10	2/28 (7.14%)	1/17 (5.88%)	1/11 (9.09%)	
Margini (R0)	27/28 (99.42%)	16/17 (94.11%)	11/11 (100%)	1.000
Class. Fletcher				0.998
Rischio molto basso	5/28 (17.8%)	4/17 (23.5%)	1/11 (9.09%)	
Rischio basso	16/28(57.14%)	10/17 (58.82%)	6/11 (54.74%)	
Rischio intermedio	5/28(17.85%)	6/17 (70.3%)	3/11 (27.27%)	
Rischio alto	2/28(7.14%)	1/17 (5.88%)	1/11 (9.09%)	
Istologia				0.054
Cellule fusate	17/28 (60.71%)	12/17 (70.58%)	5/11 (45.45%)	
Cellule epitelioidi	5/28 (17.8%)	4/17 (23.52%)	1/11 (9.09%)	
Istotipo misto	6/28 (21.43%)	1/17 (5.8%)	5/11 (45.45%)	

*LAP gruppo di soggetti sottoposti a laparoscopia
*OP soggetti sottoposti a intervento a cielo aperto

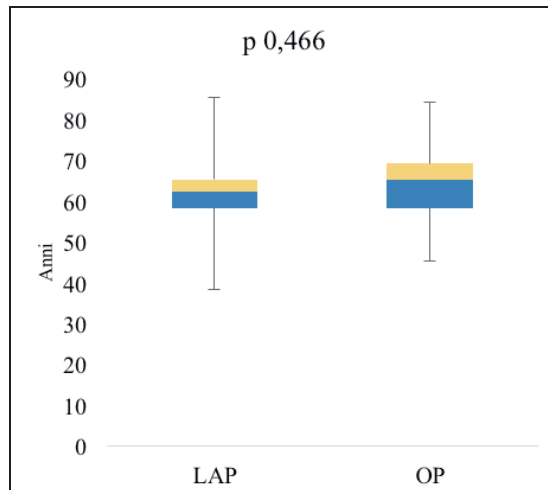


Grafico 1. *Età al momento dell'intervento*

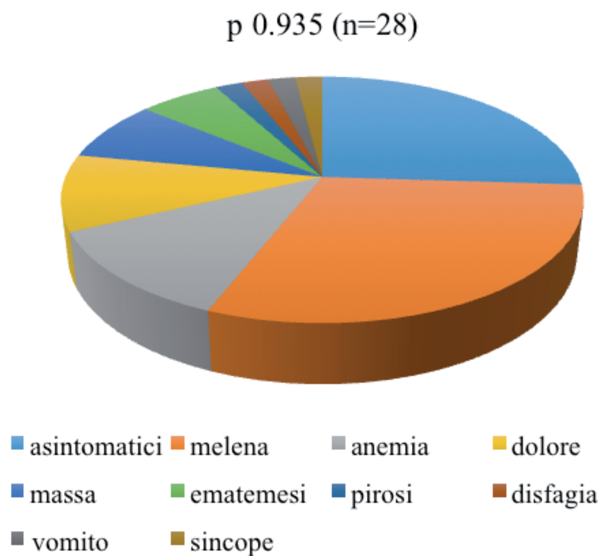


Grafico 2. *Modalità di presentazione clinica*

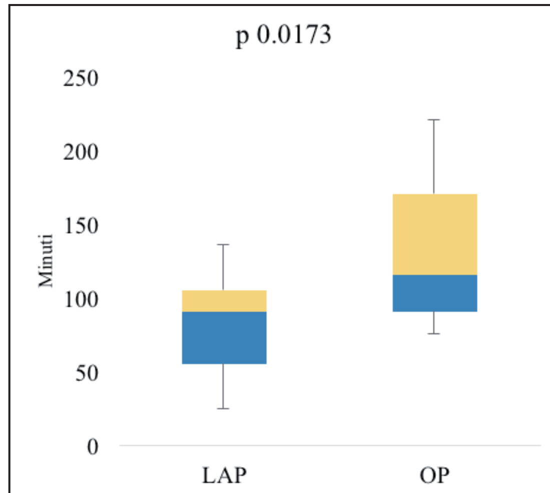
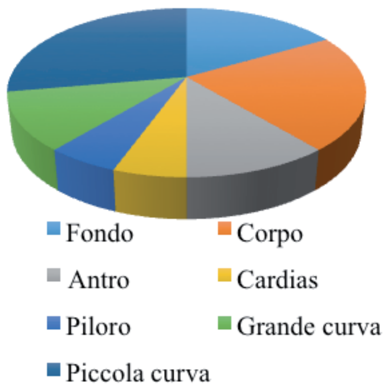


Grafico 3. *Durata dell'intervento chirurgico*



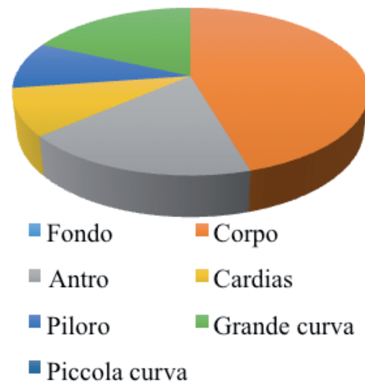


Grafico 4. *Sede delle neoplasie resecate in laparo*

Grafico 5. *Sede delle neoplasie resecate in open*

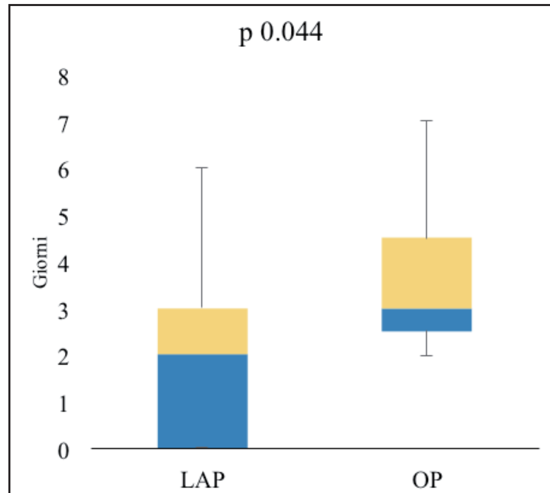


Grafico 6. *Giorni di permanenza del sondino naso-gastrico*

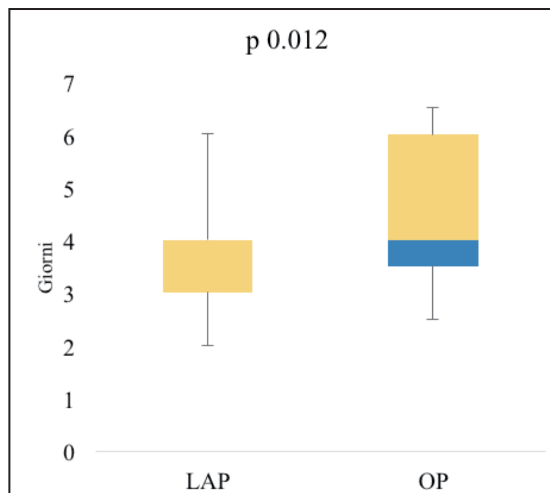


Grafico 7. *Canalizzazione a feci e gas*

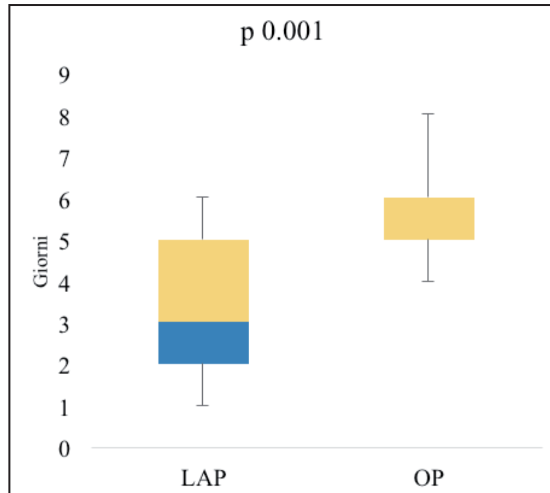


Grafico 8. *Tempo necessario per la rialimentazione dei pazienti*

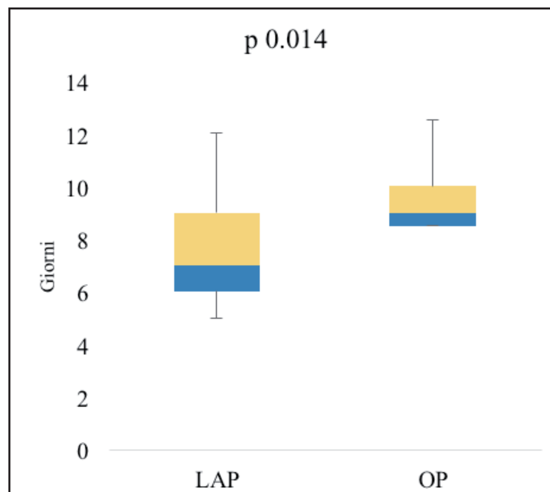


Grafico 9. *Durata della degenza ospedaliera*

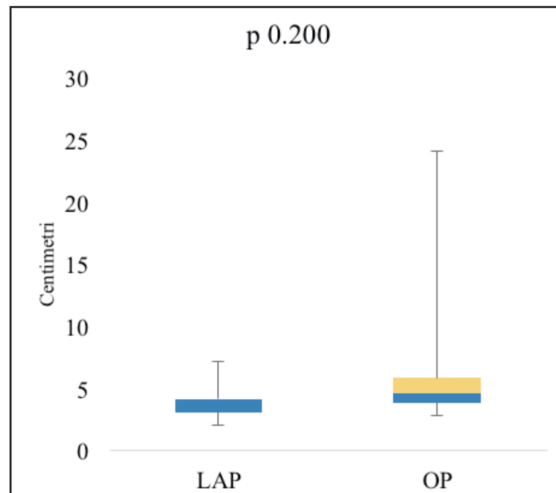


Grafico 10. *Dimensioni* delle neoplasie

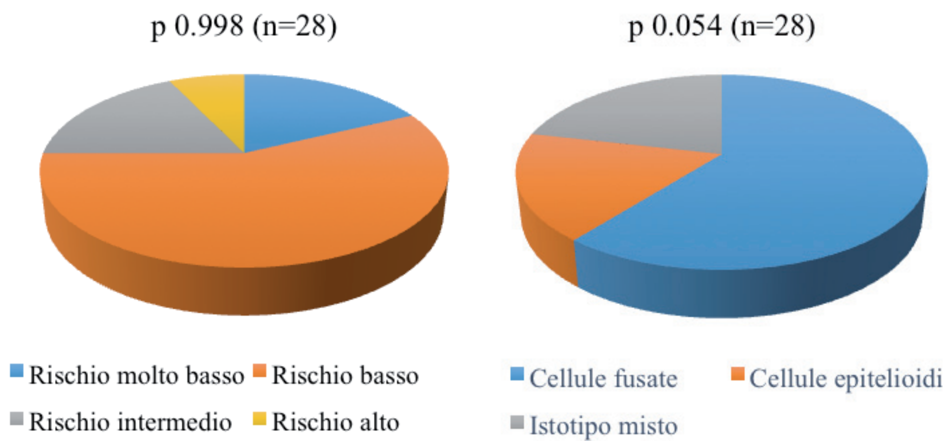


Grafico 11. *Classificazione secondo i criteri di Fletche*r ***Grafico 12.*** *Caratteristiche istologiche*

17. BIBLIOGRAFIA

1. *Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, et al,* Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population based study in western Sweden, *Cancer 2005;103(4):821–9.*

2. *Kitabayashi K, Seki T, Kishimoto K, et al*, A Spontaneously Ruptured Gastric Stromal Tumor Presenting as Generalized Peritonitis: Report of a Case, *3S5u0rg Today (2001) 31:350–354*

3. *Golden T, Stout AP*, Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues, *Surg Gynecol Obstet, 1941*

4. *Stout AP*, Bizarre smooth muscle tumors of the stomach, *Cancer 1962;15:400-9.*

5. *Appleman HD, Helwig EB*, Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma), *Cancer 1976;38:708-28.*

6. *Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, et al*, Leiomyosarcoma of the small and large bowel, *Cancer 1978;42:1375-84.*

7. *Welsh RA, Meyer AT*, Ultrastructure of gastric leiomyoma, *Arch Pathol 1969;87:71-81.*

8. *Weiss RA, Mackay B*, Malignant smooth muscle tumorsof the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases, *Ultrastruct Pathol 1981;2:231-40.*

9. *Mazur MT, Clark HB*, Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg Pathol 1983;7:507-19.*

10. *Ronald P. DeMatteo, Jonathan J. Lewis, Denis Leung, et al*, Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors, Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival, *ANNALS OF SURGERY Vol. 231, No. 1, 51–58.*

11. *Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG*, Malignant smallbowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm, *Dig Dis Sci 1984; 29:275–284.*

12. *Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al*, Gastrointestinalautonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas', *Arch Pathol, Lab Med 1989;113:846-53.*

13. *Rubin BP*, Gastrointestinal stromal tumours: an update, *Histopathology 2006, 48, 83–96.*

14. *Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R*, Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas, *Am J Surg Pathol 1995;19:207-16.*

15. *Zhao X, Yue C*, Gastrointestinal stromal tumor, *J Gastrointest Oncol 2012;3(3):189-208.*

16. *Suster S,* Gastrointestinal stromal tumors*, Sem Diagn Path 1996; 13: 297-313. 11.*

17. *Rosai J*, Stromal tumors. In: Ackerman's surgical pathology, *1996 edn. 8. Mosby, 1St Louis, pp 645–647.*

18. *H. Joensuu,* Gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Annals of Oncology 17 (Supplement 10): x280–x286, 2006.*

19. *Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al*, Gain-of-functionmutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors, *Science 1998;279:577-80*.

20. *KindblomLG, RemottiHE, AldenborgF, etal*, Gastrointestinalpacemakercelltumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypiccharacteristics of the interstitial cells of Cajal, *Am J Pathol, 1998;152:1259-69.*

21. *Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, et al*, W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity, *Nature 1995;373:347-9*.

22. *Rumessen JJ, Thuneberg*, Interstitial cells of Cajal in human small intestine. Ultrastructural identification and organization between the main smooth muscle layers, *Gastroenterology. 1991 May;100(5 Pt 1):1417–1431.*

23. *Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Farraway LA, Hughes MJ, Andrews DW, Huizinga JD*, Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current, *1998 Nat Med 4:848–851*.

24. *Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC*, Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer 2011; 11: 865–78.*

25. *Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al*, Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors, *Gastroenterology 2003;125:660-7*.

26. *Michael C. Heinrich, Christopher L. Corless, Anette Duensing et al*, *PDGFRA* Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors*, Science 299, 708 (2003).*

27. *Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al*, Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor, *Blood 2000;96:925-32.*

28. *Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al*, Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*, N Engl J Med 2002;347:472-80*.

29. *Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al*, Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor, *J Clin Oncol, 2003;21:4342-9.*

30. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2002;8:3034–3038.

31. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1329-38.

32. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. Eur J Cancer 2009;45:2293–2297.

33. *Demetri GD, Lo Russo P, MacPherson IR, et al*, Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2009;15:6232–6240

34. *Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, et al,* Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: a retrospective analysis [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 1):Abstract 10564.

35. *Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, et al*, on behalf of all GRID study

investigators. Effi cacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2012.

36. *George S, Wang Q, Heinrich M C, Corless C*, Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Phase II Trial, *J Clin Oncol 30:2401-2407.*

37. *Serrano C and George S*, Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors, *Ther Adv Med Oncol 2014, Vol. 6(3) 115– 127.*

38. *Heinrich MC., Fletcher JA., Anjum R, et al*, Use of ponatinib to inhibit kinase mutations associated with drug-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST), J Clin Oncol 31, 2013.

39. *Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al*, Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach, *Hum Pathol 2002;33:459-65.*

40. *Miettinen M, Sobin LH, Lasota J*, Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 1765 Cases With Long-term Follow-up*, Am J Surg Pathol 2005, Am J Surg Pathol 2005;29:52–68.*

41. *Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL*, Gastrointestinal stromal tumour, *Lancet2007;369(9574):1731–41*.

42. *Joensuu H*, Gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Annals of Oncology 17 (Supplement 10): x280–x286, 2006.*

43. *Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL,* Gastrointestinal stromal tumour, *Published Online April 24, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3.*

44. *Tran T, Davila JA, El-Serag HB*, The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000, *Am J Gastroenterol 2005;100:162-8*.

45. *Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al*, Incidence of gastrointestinal stromal tumours isunderestimated: results of a nation-wide study, *Eur J Cancer 2005;41:2868-72*.

46. *Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al*, Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study, *Int J Cancer 2005;117:289-93.*

47. *Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al*, Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing, *PLoS One* 2011; 6: e20294.

48. *Rubio ́- Casadevall J, Borra`s JL, Carmona C, et al,* Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981–2005: a population-based study, *Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-013-1131-0.*

49. *Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, et al*, Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromaltumors. A population-based study, *BMC Cancer 2007;7:230*.

50. *Sandvik OM, Soreide K, Kvaloy JT, et al*, Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades, *Cancer Epidemiol 2011;35:515-20*.

51. *Rubiò J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR,* et al, Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain, *Eur J Cancer 2007;43:144–148*.

52. *Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, et al*, Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors, *J Am Coll Surg 2006;202:623– 629*.

53. *Steigen SE, Eide TJ*, Trends in the incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway, APMIS 2006;114:192–200.

54. *Ahmed I, Welch NT, Parsons SL*, Gastrointestinal stromal tumours (GIST) -17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom), *Eur J Surg Oncol 2008, 34(4):445–449*.

55. *Pisters PWT, Blanke CD, von Mehren M, et al*, On behalf of the reGISTry Steering Committee, A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices, *Annals of Oncology 22: 2523–2529, 2011*.

56. *Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, et al*, Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project, *European Journal of Cancer (2013) 49, 684– 695*.

57. *Kim KM, Kang DW, Moon WS, et al*, Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: It's Incidence and the Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings, *J Korean Med Sci 2005; 20: 977-84 ISSN 1011-8934.*

58. *Cho MY, Sohn JE, Kim JM, et al*, Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003–2004, *J Korean Med Sci. 2010;25:853–62.*

59. *Chan KH, Chan CW, Chow WH, Kwan WK, et al*, Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong, *World J Gastroenterol 2006, 12(14):2223–2228*.

60. Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H et al, Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of Chinese cases. Pathol Int 2001, 51(9):701–706.

61. *Chiang NJ, Chen LT, Tsai CR and Chang JS*, The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation-wide cancer registry-based study, *BMC Cancer 2014, 14:102.*

62. *Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al*, High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach, *Human Pathology (2006) 37, 1527– 1535*.

63. *Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, et al*, "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction, *Am J Surg Pathol 2007;31:1629-35.*

64. *Agaimy A, Wu¨nsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, et al*, Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) Are Common in Adults and Frequently Show c-KIT Mutations, *Am J Surg Pathol 2007;31:113–120.*

65. *Chan CHF, Cools-Lartigue J, Marcus VA*, The impact of incidental gastrointestinal stromal tumours on patients undergoing resection of upper gastrointestinal neoplasms, *J can chir, 2012, Vol. 55 No 6.*

66. *Cai R, Ren G, Wang DR*, Synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumors in the stomach, *World J Gastroenterol 2013 May 28; 19(20): 3117-3123.*

67. *Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS*, Coexistence of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and malignant neoplasms of different origin: Prognostic implications, *Int J Surg. 2014 Mar 13. pii: S1743-9191(14)00067-3.*

68. *Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M*, Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors, *Semin Diagn Pathol 2006; 23: 120-129*

69. *Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, et al*, Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms, *World J Gastroenterol 2006; 12: 5360-5362*.

70. *Liu YJ, Yang Z, Hao LS, Xia L, Jia QB, Wu XT*, Synchronous incidental gastrointestinal stromal and epithelial malignant tumors, *World J Gastroenterol 2009; 15: 2027-2031.*

71. *Felekouras E, Athanasios P, Vgenopoulou S, Papaconstantinou I, et al*, Coexistence of hepatocellular carcinoma (HCC) and c-Kit negative gastrointestinal stromal tumor (GIST): a case report, *South Med J 2008; 101: 948-951.*

72. *Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z, Nasierowska-Guttmejer A, Debiec-Rychter M*, Other malignant neoplasms in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST), *Med Sci Monit 2004; 10: LE13-LE14.*

73. *Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, Adriana Fano R*, Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases, *Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 682-686.*

74. *Dundas SA, Slater DN, Wagner BE, Mills PA*, Gastric adenocarcinoleiomyosarcoma: a light, electron microscopic and immunohistological study, *Histopathology* 1988; 13: 347-350.

75. *Matsukuma S, Wada R, Hase K, Sakai Y, Ogata S, Kuwabara N*, Gastric stump carcinosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation, *Pathol Int 1997; 47: 73-77.*

76. *Fonkalsrud EW, Barker WF*, Synchronous occurrence of gastric carcinoma, leiomyosarcoma, and duodenal ulcer. Report of a case, Arch Surg 1968; 96: 915-919.

77. *Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P*, Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a Helicobacter pyloriinfected stomach. *J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 1033-1036*.

78. *Burgoyne AM, Somaiah N, Sicklick JK*, Gastrointestinal stromal tumors in the setting of multiple tumor syndromes, *Curr Opin Oncol*. 2014 May 19.

79. *Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, et al*, Sporadic segmental Interstitial cell of cajal hyperplasia (microscopic GIST) with unusual diffuse longitudinal growth replacing the muscularis propria: differential diagnosis to hereditary GIST syndromes, *Int J Clin Exp Pathol 2010;3(5):549-556.*

80. *Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al*, KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size, *Am J Pathol 2002;160:1567–1572.*

81. *Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, et al*, Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up, *Am J Surg Pathol 2006;30:477–489.*

82. *Miettinen M, Lasota J, Sobin LH*, Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and moleculargenetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature, *Am J Surg Pathol 2005;29:1373–1381.*

83. *Prakash S, Sarran L, Socci N, et al*, Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults, *J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:179–187.*

84. *Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al*, Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene, *1998 Nature America Inc., (4):323-4*.

85. *Kleinbaum EP , Lazar A JF, Tamborini E, et al*, Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor, *Int. J. Cancer: 122, 711–718 (2008).*

86. *Agarwal R, Robson M*, Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor, *Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:1–13*.

87. *Seiichi Hirota, Toshirou Nishida, Koji Isozaki et al*, Familial Gastrointestinal

Stromal Tumors Associated With Dysphagia and Novel Type Germline Mutation of KIT Gene, *GASTROENTEROLOGY 2002;122:1493–1499.*

88. *Antonescu CR*, Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models, *Semin Diagn Pathol 2006;23:63–69.*

89. *Mark E. Robson, Emily Glogowski, Gunhild Sommer, et al.*, Pleomorphic Characteristics of a Germ-Line *KIT* Mutation in a Large Kindred with Gastrointestinal Stromal Tumors, Hyperpigmentation, and Dysphagia, *Clin Cancer Res* 2004;10:1250-125.

90. *Frederick P. Li, Fletcher JA, Heinrich MC, et al,* Familial Gastrointestinal Stromal Tumor Syndrome: Phenotypic and Molecular Features in a Kindred, *J Clin Oncol 23:2735-2743.*

91. *Stiller C*, Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality, *Oxford University Press Oxford. 2007.*

92. *Janeway KA, Liegl B, Harlow A, et al*, Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors, *Cancer Res 2007;67:9084–9088*.

93. *Kaemmer DA, Otto J, Lassay L, et al*, The Gist of literature on pediatric GIST: review of clinical presentation*, 2009 Feb;31(2):108-12.*

94. *Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al*, Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach, *Hum Pathol 2002;33:459-65.*

95. *Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, and Lasota J*, Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyosarcomas in the Colon A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 44 Cases, *The American Journal of Surgical Pathology 24(10): 1339–1352, 2000.*

96. *Mennigen R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW*, Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST), *World J Surg Oncol. 2008;6:105.*

97. *Miettinen M, Lasota J*, Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis, *Virchows Arch (2001) 438:1–12.*

98. *Miettinen M, and Sobin LH*, Gastrointestinal Stromal Tumors in the Appendix, A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Four Cases, *The American Journal of Surgical Pathology 25(11): 1433–1437, 2001.*

99. *Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW*, Extragastrointestinal (Soft Tissue) Stromal Tumors: An Analysis of 48 Cases with Emphasis on Histologic Predictors of Outcome, *Mod Pathol 2000;13(5):577–585.*

100. *Agaimy A, Wunsh PH*, Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours, *Langenbecks Arch Surg 2006;39:322–329.*

101. *Antonopoulos P, Leonardou P, Barbagiannis N, et al*, Gastrointestinal and Extragastrointestinal Stromal Tumors: Report of Two Cases and Review of the Literature, *Case Rep Gastroenterol 2014;8:61–66*

102. *Miettinen M, Sobin LH, and Lasota J*, Gastrointestinal Stromal Tumors Presenting as Omental Masses—A Clinicopathologic Analysis of 95 Cases, *Am J Surg Pathol 2009;33:1267–1275.*

103. *Ortiz-Hidalgo C, de Leon BD and Albores-Saavedra J*, Stromal Tumor of the Gallbladder With Phenotype of Interstitial Cells of Cajal A Previously Unrecognized Neoplasm, *The American Journal of Surgical Pathology 24(10): 1420–1423, 2000.*

104. *Barros A, Linhares E, Goncalves R, Vilhena B, Gil C, Ramos C*, Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports, *Hepatogastroenterology, 2011 May-Jun; 58(107-108): 865-8.*

105. *Ondrej D, Klecka J, Ferda J, et al*, Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation, *Virchows Arch (2005) 446: 470–472.*

106. *Showalter SL, Loyd JM, Glassman DT, Berger AC*, Extra-intestinal stromal tumor of the pancreas: case report and a review of the literature, *Arch Surg 2008, 143:305–308.*

107. *Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, et al*, Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and review of the literature, *World Journal of Surgical Oncology 2014, 12:105.*

108. *Patil S, Jain S, Kaza R CM and Ronald S*, Chamberlain, Giant Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as a Palpable AbdominalMass: An Unusual Presentation, *Volume 2011, Article ID 894829, 7 pages*

109. *Skipworth JR, Fanshawe AE, West MJ, Al-Bahrani A,* Perforation as a rare presentation of gastric gastrointestinal stromal tumours: a case report and review of the literature, *Ann R Coll Surg Engl. 2014 Jan;96(1):96E-100E.*

110. *Miettinen M, Lasota J,* Gastrointestinal Stromal Tumors--- Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis, *Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466–1478.*

111. *Cheon YK, Jung IS, Cho YD, et al*, A Spontaneously Ruptured Gastric Stromal Tumor with Cystic Degeneration Presenting as Hemoperitoneum: A Case Report, *J Korean Med Sci 2003; 18: 751-51.*

112. *Lee GW, Kim YS, Kim SG, et al*, Spontaneous Rupture of a Gastric Stromal Tumor Causing Hemoperitoneum, *Gut and Liver, Vol. 4, No. 2, June 2010, pp. 278-282*

113. *Kimura H, Yoshida T, Kinoshita S, and Takahashi I*, Pedunculated Giant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach Showing Extragastric Growth: Report of a Case, *Surg Today (2004) 34:159–162.*

114. *Skipworth JR, Fanshawe AE, West MJ, Al-Bahrani A*, Perforation as a rare presentation of gastric gastrointestinal stromal tumours: a case report and review of the literature, *Ann R Coll Surg Engl.* **2014 Jan;96(1):96E-100E.**

115. *Cappellani A, Piccolo G, Cardì F, et al*, Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management, Journal of Surgical Oncology 2013, 11:*172.*

116. *Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patience PC, et al,* Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases, *J Clin Oncol* 2005, 23(27):6809-6811.

117. *Singh R, Grey A, Miller M, et al*, Non-hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumor*, European Journal of Internal Medicine 17 (2006) 127 – 129.*

118. *Guiteau J, Fanucchi M, Folpe A, et al,* Hypoglycaemia in the setting of advanced gastrointestinal stromal tumor, *Am J Surg 2006;/72:/1225_30.*

119. *Escobar GA, Robinson WA, Nydam TL, et al*, Severe paraneoplastic hypoglycemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumor with an exon 9 mutation: a case report, *BMC Cancer 2007, 7:13*.

120. *Braconi C, Bracci R, Bearzi I, et al,* Insulin-like growth factor (IGF) 1 and 2 help to predict disease outcome in GIST patients, *Annals of Oncology 19: 1293–1298, 2008.*

121. *Steigen SE, Schaeffer DF, West RB and O Nielsen T,* Expression of insulin-like growth factor 2 in mesenchymal neoplasms, *Modern Pathology (2009) 22, 914–921.*

122. *Tsikrikas S, Manolakopoulos S, Deutsch M, et al*, Unusual combination of paraneoplastic manifestations in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2008; 43: 1012_1015.*

123. *Beckers MM, Slee PH*, Hypercalcaemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumour, *Clin Endocrinol (Oxf) 2007;/66:/148.*

124. *Yoshizaki A, Nakayama T, Naito S, Sekine I*, Expressions of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and PTH/ PTHrP-receptor (PTH/PTHrP-R) in gastrointestinal stromal tumours (GISTs), leiomyomas and schwannomas, *Scand J Gastroenterol 2004;/39:/133_7.*

125. *Burkill G JC, Badran M, Al-Muderis O, et al*, Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor: Distribution, Imaging Features, and Pattern of Metastatic Spread, *Radiology 2003; 226:527–532*.

126. *Miettinen M, Lasota J*, Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites, *Semin Diagn Pathol 2006;23:70– 83.*

127. *Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC*, Biology of gastrointestinal stromal tumors, *J Clin Oncol, 2004;22:3813-25.*

128. *Wang WL, Hornick JL, Mallipeddi R, et al*, Cutaneous and Subcutaneous Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Series of 5 Cases With Molecular Analysis, *Am J Dermatopathol 2009;31:297–300.*

129. *Yuman F, Coit DG, Woodruff JM and Brennan F,* Lymph Node Metastasis From Soft Tissue Sarcoma in Adults: Analysis of Data From a Prospective Database of 1772 Sarcoma Patients,

130. *Sahin E, Yetişyiğit T, Oznur M, Elboğa U*, Gastric gastrointestinal stromal tumor with bone metastases - case report and review of the literature, *Klin Onkol. 2014;27(1):56-9*.

131. *O'Regan KN, Shinagare AB, Saboo SS, et al*, Gastrointestinal stromal tumors (GIST): lesser known facts, *Clin Imaging (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2013.04.005.*

132. *Naoe H, Kaku E, Ido Y, et al*, Brain Metastasis from Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report and Review of the Literature, *Case Rep Gastroenterol 2011;5:583–589.*

133. *Miettinen M, Lasota J*, Histopathology of gastrointestinal stromal tumor, *J Surg Oncol 2011; 104: 865–73*

134. *Foo WC, Liegl-Atzwanger B and Lazar AJ*, Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors, *Clinical Medicine Insights: Pathology 2012:5 23–33.*

135. *Diment J, Tamborini E, Casali P, et al*, Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor, *Human Pathology (2005) 36, 112–116.*

136. *Carney JA and Stratakis CA*, Familial paraganglioma and gastric Stromal sarcoma: A New Syndrome distinct from Carney triad, *American Journal of Medical Genetics 108:132-139 (2002).*

137. *Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH and Lasota J*, J, Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With Neurofibromatosis 1: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 45 Cases, *Am J Surg Pathol 2006;30:90–96.*

138. *amamoto H, Tobo T, Nakamori M, et al*, Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q, *J Cancer Res Clin Oncol (2009) 135:791–798*.

139. *Williams DE, Eisenman J, Baird A, Rauch C, et al*, Identification of a ligand for the c-kit, roto.oncogene, *Cell. 1990 Oct 5;63(1):167-74.*

140. *Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, et al*, Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand, *EMBO Journal 1987; 6:3341-3351.*

141. *Giebel LB, Strunk KM, Holmes SA, et al*, Organization and nucleotide sequence of the human KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene, *Oncogene 1992: 7:2207-2217.*

142. *Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, et al*, (1994) Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma, and seminoma/dysgerminoma in humans: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin- embedded tissues, *Virchows Arch 424:135–141.*

143. *Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al,* Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder, *Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:10560-4*.

144. *Gari M, Goodeve A, Wilson G, et al*, c-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia, *Br J Haematol 1999;105:894-900.*

145. *Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al*, Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma, *J Clin Oncol 2006;24:4340-6.*

146. *Lev S, Yarden Y, Givol D*, Dimerization and activation of the kit receptor by monovalent and bivalent binding of the stem cell factor, *J Biol Chem 1992;267:15970-7.*

147. *Tian Q, Frierson HF Jr, Krystal GW, et al*, Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors, *Am J Pathol 1999;154:1643-7.*

148. *Kitamura Y, Hirota S, Nishida T*, (1998), Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors, *Ann Chir Gyn 87:282–28.*

149. *Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, et al*, (1998) A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors, *Gastroenterology 115:1090–1095.*

150. *Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC*, Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology, *Nat Rev Cancer 2011;11:865-78.*

151. *Hornick JL, Fletcher CD*, The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors, *Hum Pathol 2007;38:679-87.*

152. *Corless CL, McGreevey L*, Town A, et al. KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors, *J Mol Diagn 2004;6:366-70.*

153. *Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al*, Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors, *Int J Cancer 2003;106:887-95.*

154. *Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al*, Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS), *J Clin Oncol 2005;23:6190-8.*

155. *Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, et al*, KIT mutationportends poor prognosis in gastrointestinal stromal/ smooth muscle tumors, *Lab Invest 1998;78:1633-6.*

156. *Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al*, Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas, *Am J Pathol 1999;154:53-60.*

157. *Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al*, Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors, *Cancer Res 1999;59:4297-300.*

158. *Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al*, Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis, *Gastroenterology 2006;130:1573-81.*

159. *Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al*, Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors, *Clin Cancer Res 2003;9:3329-37.*

160. *Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al*, KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors, *Am J Pathol 2000;156:791-5.*

161. *Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al*, Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases, *Modern Pathology (2008) 21, 476–484.*

162. *Heinrich, M C et al,* Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor, *J. Clin. Oncol. 21, 4342–4349 (2003).*

163. *Antonescu, CR, et al,* Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation, *Clin. Cancer Res. 11, 4182–4190 (2005).*

164. *Chen LL, et al,* Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression, *Mod. Pathol. 21, 826–836 (2008).*

165. *Yarden Y, Escobedo JA, Kuang WJ, et al*, Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors, *Nature 1986; 323; 226–232.*

166. *Kawagishi J, Kumabe T, Yoshimoto T and Yamamoto T*, Structure, Organization, and Transcription Units of the Human a-Platelet-Derived Growth Factor Receptor Gene, PDGFRA, *GENOMICS 30, 224–232 (1995).*

167. *Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al*, PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to Imatinib, *J Clin Oncol 2005;23:5357–5364.*

168. *Rossi G, Valli R, Bertolini F, et al*, PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract., *Histopathology 2005;46:522–531.*

169. *Miselli F, Millefanti C, Conca E, et al*, PDGFRA immunostaining can help in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, *Am J Surg Pathol 2008;32:738–743.*

170. *Peterson MR, Piao Z, Weidner N, Yi ES*, Strong PDGFRA positivity is seen in GISTs but not in other intra-abdominal mesenchymal tumors: immunohistochemical and mutational analyses, *Appl Immunohistochem Mol Morphol 2006;14:390–396.*

171. *Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, et al*, PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology. 2005;46:166–175.*

172. *Yi ES, Strong CR, Piao Z et al*, Epithelioid gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA activating mutation and immunoreactivity, *Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005;13:157–161.*

173. *Tan CB, Zhi JW, Shahzad JG and Mustacchia P*, Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review of Case Reports, Diagnosis, Treatment, and Future Directions, *Gastroenterology Volume 2012, Article ID 595968.*

174. *West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, et al*, The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status, *Am J Pathol 2004; 165: 107-113.*

175. *Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al*, A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific markerfor gastrointestinal stromal tumors, *Am J Surg Pathol 2008;32:210-8.*

176. *Simon S, Grabellus F, Ferrera L, et al*, DOG1 regulates growth and IGFBP5 in gastrointestinal stromal tumors, *Cancer Res. 2013 Jun 15;73(12):3661-70.*

177. *Miettinen M, Wang ZF, Lasota J*, DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases, *Am J Surg Pathol 2009;33:1401-8.*

178. *Ardeleanu C, Arsene D, Hinescu M, et al*, Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromaltumor (GIST) biomarker, *Appl Immunohistochem Mol Morphol 2009;17:413-8.*

179. *Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al*, Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes, *Am J Surg Pathol 2009;33:437-46.*

180. *Akpalo H, Lange C, Zustin J*, Discovered on gastrointestinal stromal tumour 1 (DOG1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing chondroblastoma, *Histopathology 2012;60:1099-106.*

181. *Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al*, Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity, *J Pathol 2004;202:430–438.*

182. *Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al*, Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the north american intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: Calgb 150105 study by cancer and leukemia group b and southwest oncology group, *J Clin Oncol 2008;26:5360–7.*

183. *Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al*, Novel V600E BRAF Mutations in Imatinib-Naive and Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors, *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 October ;47(10): 853–859.

184. *Janeway KA, et al,* Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations, *Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 314–318 (2011).*

185. *Pantaleo MA, et al,* SDHA LossofFunction Mutations in KIT-PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors Identified by Massively Parallel Sequencing, *J. Natl. Cancer Inst. 103, 983–987 (2011).*

186. *Dwight T, Benn DE, Clarkson A et al*, Loss of SDHA Expression Identifies SDHA Mutations in Succinate Dehydrogenase–deficient Gastrointestinal Stromal Tumors*, Am J Surg Pathol 2013;37:226–233.*

187. *Antonescu CR, et al,* Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site, *Clin. Cancer Res. 10, 3282–3290 (2004).*

188. *Blay P, Astudillo A, Buesa JM, et al*, Protein Kinase C q Is Highly Expressed in Gastrointestinal Stromal Tumors But Not in Other Mesenchymal Neoplasias, *Clin Cancer Res 2004;10:4089-4095.*

189. *Tarn C, Rink L, Merkel E, et al*, Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors, *Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:8387–8392.*

190. *Carney JA, Sheps SG, Go VLW, et al*, The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma, *N Engl J Med. 1977;296:1517–1518.*

191. *Carney JA*, Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma,and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): Natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence, *Mayo Clin Proc 1999;74:543–552*.

192. *Zhang L, Smyrk TC, Young WF, et al*, Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases, *Am J Surg Pathol 2010;34:53–64*.

193. *Stratakis CA, Carney JA*, The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney- Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications, *J Intern Med 2009;266:43–52.*

194. *Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al*, Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD, *Eur J Hum Genet 2008;16:79–88.*

195. *Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al*, Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res 2008;14:4550–4555.*

196. *Martin GA, Viskochil D, Bollag G, et al*, (1990) The GAP-related domain of the neuroWbromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 63:843–849.

197. *Kleinbaum EP, Lazar EJF, Tamborini E, et al*, Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor, *Int. J. Cancer: 122, 711–718 (2008).*

198. *Shankar S, Dundamadappa SK, Karam AR, et al*, Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors before and after Imatinib Mesylate Therapy, *Acta Radiol 2009 50: 837*.

199. *King DM*, The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST), *Cancer Imaging (2005) 5, 150–156*.

200. *Everett M, Gutman H*, Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique, *J Surg Oncol. 2008;98:588-93.*

201. *Fernández Ja, Sánchez-Cánovas ME and Parrilla P,* Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST), *CIR ESP. 2010;88(2):69–80.*

202. *Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM*, Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging, *Ann Surg. 1992;215:68-77.*

203. *An JY, Choi MG, Noh JH, et al*, Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease, *Eur J Surg Oncol.2007;33:1030-5.*

204. *Werewka-Maczuga A, Osiński T, Chrzan R, et al*, Characteristics of computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and related diagnostic problems, *Pol J Radiol, 2011; 76(3): 38-48.*

205. *Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, et al*, Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors, *Eur Radiol (2003) 13:1669–1678.*

206. *Lee CM, Chen HM, Leung TK, et al*, Gastrointestinal stromal tumor: Computed tomographic features, *World J Gastroenterol 2004;10(16):2417-2418.*

207. *Ulusan S, Koc Z and Kayaselcuk F*, Gastrointestinal Stromal Tumours: CT Findings, *The British Journal Of Radiology, 81 (2008), 618–623.*

208. *Kochhar R, Manoharan P, Leahy M, et al*, Imaging in gastrointestinal stromal tumours: current status and future directions, *Clinical Radiology 65 (2010) 584–592.*

209. *Caramella T, Schmidt S, Chevallier P, et al*, MR features of gastrointestinal stromal tumors, *Journal of Clinical Imaging 29 (2005) 251–254.*

210. *Gong J, Kang W, Zhu J, et al*, CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach: a pictorial review, *Quant Imaging Med Surg 2012;2(4):274-279.*

211. *Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, et al*, Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings, *Eur Radiol (2005) 15: 1407–1414.*

212. *Saleem TB, Ahmed I*, Gastrointestinal stromal tumour--evolving concepts, *Surgeon 2009;7:36-41.*

213. *Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al*, Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation, *Radiographics 2003;23:283-304, 456; quiz 532.*

214. *Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO*, EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors, *Gastrointest Endosc 2009;69:1218-23.*

215. *Logrono R, Bhanot P, Chaya C, et al*, Imaging, Morphologic, and Immunohistochemical Correlation in Gastrointestinal Stromal Tumors, *Cancer Cytopathol 2006;108:257–66.*

216. *Sepe PS, Brugge WR,* A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:363–371.*

217. *Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al*, Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fi ne needle aspiration, *World J Gastroenterol 2007 April 14; 13(14): 2077-2082.*

218. *Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR*, EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield, *Gastrointest Endosc 2009; 70: 254–61.*

219. *Tharian B, Tsiopoulos F, George N, et al*, Endoscopic ultrasound fine needle aspiration: Technique and applications in clinical practice, *World J Gastrointest Endosc 2012 December 16; 4(12): 532-544.*

220. *Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, et al*, Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study, *Endoscopy 2010;42: 292-299*.

221. *Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al*, NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors, *2010;8:S-1-S-41 J Natl Compr Canc Netw.*

222. *Mullady DK and Tan BR*, A Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor, J Clin Gastroenterol 2013;47:578–*585.*

223. *Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al*, Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)- guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline, *Endoscopy. 2011;43:879–912.*

224. *Van den Abbeele AD, Badawi RD*, Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *Eur J Cancer 2002;38(Suppl 5):S60–65.*

225. *Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliche JP, et al*, FDG-PET as a surrogate marker for the response to Gleevec (imatinib mesylate) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), *J Nucl Med 2003;44:24P–25P.*

226. *Young H, Baum R, Cremerius U, et al*, Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations, *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer 1999;35:1773–1782.*

227. *Gayed I, Vu T, Iyer R, et al*, The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors, *J Nucl Med 2004; 45:17–21.*

228. *Van Den Abbeele AD, Badawi RD, Manola J, et* al, Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) therapy in patients (pts) with IMrefractory gastrointestinal stromal tumors (GIST) as visualized by FDGPET scanning, *J Clin Oncol 2004;22(Suppl 1):Abstract 3012.*

229. *Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, et al*, CT and PET: Early Prognostic Indicators of Response to Imatinib Mesylate in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor, *AJR 2007; 189:W324–W330*

230. *Young H, Baum R, Cremerius U, et al*, Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer 1999;35:1773–1782.

231. *Van den Abbeele AD*, The lessons of GIST–PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. Oncologist 2008;13(Suppl. 2):8–13.

232. *Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al, Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor, J Clin Oncol 2009;27:439–445.*

233. *Antoch A, Kanja J, Bauer S, et al, Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors, J Nucl Med 2004; 45:357–365.*

234. *Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, et al, The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:153–162.*

235. *Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al, CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34, Mod Pathol 1998;11:728-34.*

236. *Chirieac LR, Trent JC, Steinert DM, et al, Correlation of immunophenotype with PFS in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate, Cancer 2006;107:2237– 2244.*

237. *Miettinen M, Majidi M and Lasota J, Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review, European Journal of Cancer Vol. 38 Suppl. 5 (2002) S39–S51.*

238. *Miettinen M, Lasota J, KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation, Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005;13:205–220.*

239. *Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M, Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT), Mod Pathol 2000;13:1134–1142.*

240. *Liu FY, Qi JP, Xu FL, et al, Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor, World J Gastroenterol 2006 July 14; 12(26): 4161-4165.*

241. *Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al, Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity, J Pathol 2004;202:430–438.*

242. *Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al, KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications, Am J Surg Pathol 2004;28:889–894.*

243. *Kirsch R, Gao ZH, Riddell R, Gastrointestinal stromaltumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis, Adv Anat Pathol 2007;14:261-85.*

244. *Gong J, Kang W, Zhu J, Xu J, CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach: a pictorial review, Quant Imaging Med Surg 2012;2(4):274-279.*

245. *Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al*, Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas, *Am J Surg Pathol 2000;24:211-22.*

246. *Sarlomo-Rikala M, Miettinen M*, Gastric schwannoma--a clinicopathological analysis of six cases, *Histopathology1995;27:355-60*.

247. *Carlson JW, Fletcher CD*, Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature, *Histopathology 2007;51:509-14.*

248. *DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al*, Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Cancer 2008;112:608-15.Pathology (2008) 39, 1411–1419.*

249. *Joensuu H*, Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor, *Human Pathology (2008) 39, 1411–1419.*

250. *Gold JS, Gonen M, Gutierrez A et al*, Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis, *Lancet Oncol 2009;10:1045–1052.*

251. *Hassan I, You YN, Shyyan R, et al*, Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis, *Ann Surg Oncol 2008;15:52-9.*

252. *Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al*, Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors, *J Clin Oncol 2002;20:3898-905.*

253. *Koay MH, Goh YW, Iacopetta B, et al*, Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases, *Pathology 2005;37:22-31.*

254. *Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al*, Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients, *Gastric Cancer 2003;6:39-48.*

255. *Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al*, Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS), *J Clin Oncol 2005;23:6190-8.*

256. *Jiang J, Jin MS, Suo J*, Evaluation of malignancy using Ki-67, p53, EGFR and COX-2 expressions in gastrointestinal stromal tumors, *World J Gastroenterol 2012 May 28; 18(20): 2569-2575*.

257. *The ESMO / European Sarcoma Network Working Group*, Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii49–vii55, 2012.*

258. *Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, et al*, WHO classification of tumours of the digestive system: Mesenchymal tumor of the stomach Bosman FT World Health Organization classification of tumours, *International Agency for Research on Cancer Lyon 2010; 74-79.*

259. *Edge SB, American Cancer Society, American College of Surgeons et al*, AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual 16, *Gastrointestinal Stromal Tumor Springer New York 2010:16-1-16-2.*

260. *(UICC). IUaC*, TNM classification of malignant tumours Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind C Wiley- Blackwell Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, *NJ 2010.*

261. *Kingham TP, DeMatteo RP*, Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors, *Surg Clin N Am 89 (2009) 217–233.*

262. *Joensuu H and DeMatteo RP*, The Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Model for Targeted and Multidisciplinary Therapy of Malignancy, *Annu Rev Med. 2012 ; 63: 247–258.*

263. *Heinrich MC, Corless CL*, Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy, *J Surg Oncol. 2005;90:195-207.*

264. *Everett M, Gutman H*, Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique, *J Surg Oncol. 2008;98:588-93.*

265. *Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, et al*, Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours, *Eur J Surg Oncol. 2004;30:1098-103.*

266. *Eisenberg BL, Judson I*, Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy, *Ann Surg Oncol. 2004;11:465-75.*

267. *Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al*, The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors, *Arch Surg. 2001;136:383-9.*

268. *Gervaz P, Huber O, Morel P*, Surgical management of gastrointestinal stromal tumours, *Br J Surg. 2009;96:567-78*.

269. *Katrin S, Alexandra F, Michael S, et al*, Surgical treatment of GIST – An institutional experience of a highvolume center, *Int J Surg 2013; 11: 801–6.*

270. *Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al*, Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors.Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO, *Ann Oncol 2005; 16: 566–78.*

271. *Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, et al*, An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST), *Eur J Surg Oncol. 2006;32:310-4.*

272. *Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al*, Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor, *Ann Surg Oncol.2007;14:2018-27*.

273. *Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al*, Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients, *Ann Surg 1993;217:72–77.*

274. *Chetty R*, Small and microscopically detected gastrointestinal stromal tumours: an overview, *Pathology 2008;40:9–12.*

275. *Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB*; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses, *Gastroenterology. 2006;130:2217-28.*

276. *Kong SH and Han-Kwang Yang*, Surgical Treatment of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor, *J Gastric Cancer 2013;13(1):3-18.*

277. *Sun S, Ge N, Wang C, et al*, Endoscopic band ligation of small gastric stromal tumors and follow-up by endoscopic ultrasonography, *Surg Endosc 2007;21:574–578.*

278. *Lok KH, Lai L, Yiu HL, et al*, Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria, *J Gastrointestin Liver Dis 2009;18:177–180.*

279. *Ray-Coquard I, Blay JY,* Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumours, *Business Briefing: European Pharmacotherapy, 2005; 2–7.*

280. *DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, et al*, Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer. 2008;112:608-615.

281. *Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, et al*, Risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence after surgery: an analysis based on pooled population-based cohorts, *Lancet Oncol. 2012;13:265-274.*

282. *McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, et al*, A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis, *Ann Surg Oncol 2009;16:910–919.*

283. *Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al*, Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate, *J Surg Oncol 2006;93:304–311*.

284. *Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al*, Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era, *Ann Surg Oncol 2006;13:1596–1603.*

285. *Hohenberger P, Oladeji O, Licht T, et al*, Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), *J Clin Oncol 2009;27(Suppl 1):Abstract 10550.*

286. *DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al*, Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of re-currence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000, *Preseneted at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 25–27, 2008; Orlando, Florida.*

287. *DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al*, Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001, *Presented at the 43rd ASCO Annual Meeting; June 1–5, 2007; Chicago, Illinois*.

288. *von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, et al*, Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines, *J Natl Compr Canc Netw. 2012 Aug;10(8):951-60*.

289. *Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al*, Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebocontrolled trial, *Lancet 2009;373:1097–1104.*

290. *DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al.* Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) Intergroup phase 2 trial. Ann Surg. 2013;258:422-429

291. *Joensuu H*, Gastrointestinal stromal tumors: risk assessment and adjuvant therapy, *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Oct;27(5):889-904.

292. *Joensuu H, Eriksson M, Sundby K, et al*, Risk Factors for Gastrointestinal Stromal Tumor Recurrence in Patients Treated With Adjuvant Imatinib, DOI: 10.1002/cncr.28669.

293. *Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC*, Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era, *Surgery. 2003; 134: 656–65.*

294. *Levitzki A*, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy, *Eur J Cancer 2002; 38(Suppl. 5): S11–8.*

295. *Manley P, Cowan-Jacob S, Buchdunger E, et al*, Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor, *Eur J Cancer 2002; 38: S19–27.*

296. *Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al*, STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications, *Oncogene 2001; 20: 5054–8.*

297. *Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, et al*, Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate?, *Am J Surg 2003;186:665– 669.*

298. *Bumming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al*, Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients, *Br J Cancer 2003;89:460–464.*

299. *Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al*, Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with Imatinib, *Int J Cancer 2005;117:316– 325.*

300. *Raut CP, Posner M, Desai J, et al*, Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors, *J Clin Oncol 2006;24:2325–2331.*

301. *Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al*, Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with Imatinib, *Ann Surg Oncol 2007;14:14–24.*

302. *Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al*, Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST, *Ann Surg 2007;245:341–346.*

303. *DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al*, Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Ann Surg 2007;245:347– 352.*

304. *Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al*, Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *J Surg Oncol 2008;98:27–33.*

305. *Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al*, Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol 2010;21:403–408*.

306. *Raut CP, Wang Q, Manola J, et al*, Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate, *Ann Surg Oncol 2010;17:407–415.*

307. *Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al*, Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033, *J Clin Oncol 2008; 26: 626–32*.

308. *Vadakara J, von Mehren M*, Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies, *Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27: 905–20.*

309. *Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, Wang S*, Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST), *Eur J Surg Oncol 2009;35:787–792.*

310. *Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, et al*, Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization, *Cancer 2006;107:1617–1623.*

311. *Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al*, Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors, *Cancer 2006;107:2833–2841.*

312. *Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al*, Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver, *Arch Surg 2006;141:537–543; discussion 543– 534.*

313. *Serralta AS, Sanjuan FR, Moya AH, et al*, Combined liver transplantation plus imatinib for unresectable metastases of gastrointestinal stromal tumours, *Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1237–1239.*

314. *Iorio N, Sawaya RA & Friedenberg FK*, Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours, *2014 John Wiley & Sons Ltd 1 doi:10.1111/apt.1276.*

315. *Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al*, We should desist using RECIST, at least in GIST, *J Clin Oncol 2007;25:1760–1764.*

316. *Choi H, Charnsangavej C, Faria S, et al*, CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: A quantitative analysis correlated with FDG PET findings, *AJR Am J Roentgenol 2004;183:1619–1628.*

317. *Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al*, Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria, *J Clin Oncol, 2007; 25(13): 1753–59.*

318. *Choi H*, Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors, *The Oncologist 2008;13(suppl 2):4–7*.

319. *Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, et* al, Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate, *Radiology 2005;/235:/*

320. *Serrano C and George S,* Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors, *Ther Adv Med Oncol* 2014, Vol. 6(3) 115–127.

321. *Maier J, Lange T, Kerle I*, Detection of mutant free circulating tumor DNA in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor harboring activating mutations of CKIT or PDGFRA, Clin Cancer Res. 2013 Sep 1;19(17):4854-67.

322. *Palmirotta R, De Marchis ML, Ludovici G, et al*, Mutational Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Procedural Approach for Diagnostic Purposes, *CANCER GENOMICS & PROTEOMICS 10: 115-124 (2013).*

323. *Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, et al*, Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment, *Semin Oncol 2009;36:302–311.*

324. *Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, et al*, Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (review), *Oncol Rep 2009;21:1359–1366.*

325. *Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al*, A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors, *Cancer Res 2004;64:5913–5919.*

326. *Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al*, Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation, *Clin Cancer Res 2005;11:4182–4190.*

327. *Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al*, Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants, *Gastroenterology 2005;128:270–279*.

328. *Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al*, Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors, *J Clin Oncol 2006;24:4764–4774.*

329. *Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al*, KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients, *Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:1542–1547*.

330. *De Vogelaere K, O. Peters VL, Hoorens, et al*, Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST) is safe and effective, irrespective of tumor size, *Surg Endosc (2012) 26:2339–2345.*

331. *Paletto AE*, Nuovo trattato di tecnica chirurgica, Vol.2 - Pareti addominali - Stomaco - Duodeno - Digiuno – Ileo, *Utet Medica, 1997.*

332. *Lukaszczyk JJ, Preletz Jr RJ*, Laparoscopic resection of benign stromal tumor of the stomach, *J Laparoendosc Surg 1992;2:331–4.*

333. *Kim KH, Kim MC, Jung GJ, et al*, Long term survival results for gastric GIST: is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible?, *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:230.

334. *Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al*, Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor. Expansion and update of the NCCN clinical practice guidelines, *J Natl Compr Canc Netw. 2004;2:51-526.*

335. *Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al*, *GIST consensus meeting panelists*. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20- 21 March 2004, under the auspices of ESMO, *Ann Oncol. 2005;16:566-78*.

336. *Nguyen NT, Jim J, Nguyen A, Lee J, Chang K* (2003) Laparoscopic resection of gastric stromal tumor: a tailored approach, *Am Surg 69:946–950.*

337. *Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M*, Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc, *2005;19:1109-12.*

338. *Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, et al*, Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach, *World J Surg. 2006;30:28-35.*

339. *Lai IR, Lee WJ, Yu SC*, Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors: intermediate follow-up results, *J Gastrointest Surg. 2006;10:563-6.*

340. *Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, et al*, Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors, *Ann Surg. 2006;243:738-45.*

341. *Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al*, Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases, *Surgery. 2006;139:484-92.*

342. *Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH*, Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors, *Surg Endosc. 2006;20:713-6.*

343. *Basu S, Balaji S, Bennett DH, Davies N*, Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and laparoscopic resection, *Surg Endosc. 2007;21:1685-9.*

344. *Choi SM, Kim MC, Jung GJ, Kim HH, et al*, Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results, *Eur J Surg Oncol. 2007;33:444-7.*

345. *Huguet KL, Rush RM, Tessier DJ, et al*, Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience, *Arch Surg. 2008;143:587-90.*

346. *Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM,* Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors, *J Am Coll Surg. 2009;208:80-6.*

347. *Catena F, Di Battista M, Fusaroli P et al*, Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review, *J Gastrointest Surg.2008;12:561-8*.

348. *Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, et al*, Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach, *Am J Surg. 2008;196:425-9.*

349. *Sexton J, Pierce R, Halpin V et al (2008)* Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors, *Surg Endosc 22:2583–2587.*

350. *Wilhelm D, Von Delius S, Burian M, et al*, Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses-analysis of 93 interventions, *World J Surg. 2008;32:1021-8.*

351. *Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al*, NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)–update of the NCCN clinical practice guidelines, *J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(Suppl 2):S1-29.*

352. *Ronellenfitsch U, Staiger W, Kahler G, et al*, Perioperative and oncological outcome of laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the stomach, *Diagn Ther Endosc 2009, 2009:286138.*

353. *Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, et al*, GIST Guideline Subcommittee: Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version, *Int J Clin Oncol 2008, 13:416–430.*

354. *Kasetsermwiriya W, Nagai E, Nakata K*, Laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor is feasible irrespective of tumor size, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014 Mar;24(3):123-9.

355. *Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, et al*, (2002) Laparoscopic versus open resection of gastric stromal tumors, *Surg Endosc 16:803–807.*

356. *Pitsinis V, Khan AZ, Cranshaw I, Allum WH*, (2007) Single center experience of laparoscopic vs open resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach, *Hepatogastroenterology 54(74):606–608.*

357. *Nishimura J, Nakajima K, Omori T, et al*, (2007) Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs open resection, *Surg Endosc 21:875–878.*

358. *Silberhumer GR, Hufschmid M, Wrba F, et al*, (2009) Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the stomach, *J Gastrointest Surg 13:1213–1219.*

359. *Goh BKP, Chow PKH, Chok A, Chan W, et al*, (2010) Impact of the introduction of laparoscopic wedge resection as a surgical option for suspected small/ mediumsized gastrointestinal stromal tumors of the stomach on perioperative and oncologic outcomes, *World J Surg 34:1847–1852.*

360. *Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al*, (2011) Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison, *Ann Surg Oncol 18:1599–1605.*

361. *Melstrom LG, Phillips JD, Bentrem DJ, Wayne JD* (2012) Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors, *Am J Clin Oncol 35(5):451–454.*

362. *De Vogelaere K, Hoorens A, et al*, Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach, *Surg Endosc 2012 DOI 10.1007/s00464-012-2622-8*.

363. *Zhen-Bo Shu, Li-Bo Sun, Jun-Peng Li, et al*, Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors, *Chin J Cancer Res 2013;25(2):175-182.*